ticul în fazele preclinice, explicația apariției unor complicații și criteriile de alegere a celui mai bun tratament. În ciuda acestei situații, foarte multe lucruri ne sunt foarte clare și ele trebuie însușite și aplicate de medic.

Definiție

Diabetul zaharat (DZ) este un sindrom eterogen din punct de vedere etiopatogenic și clinic, caracterizat prin hiperglicemie cronică, însoțită sau nu de semne clinice, datorată alterării secreției de insulină sau perturbării acțiunii sale (Șerban).

Epidemiologie

Se apreciază că aproximativ 3—4% din populația globului suferă de DZ, boala întâlnindu-se în toate țările, indiferent de gradul lor de dezvoltare economică. După studiile întreprinse în unele zone din țara noastră, s-a constatat o prevalență de 3,1% (Mincu). Cu cât grupa de vârstă studiată este mai înaintată, cu atât frecvența bolii este mai mare, astfel, la persoane de peste 50 de ani, frecvența bolii este de 7—9%. În afară de bolnavii cunoscuți, există cel puțin tot atâția necunoscuți.

Importanța medicosocială

DZ fiind o boală cu evoluție cronică, deci nevindecabilă (până în prezent), impune tratament corect de-a lungul întregii vieți, pentru a se asigura capacitate de muncă și calitate a vieții corespunzătoare. În țara noastră, bolnavii de DZ beneficiază de asistență medicală de specialitate și medicamente antidiabetice gratuite. Când DZ este depistat târziu și tratat necorespunzător, prognosticul este nefavorabil prin complicațiile sale, îndeosebi vasculare și neurologice, ceea ce poate duce la invaliditate precoce și scurtarea mediei de viață.

Din acestea decurge obligația instituirii unor măsuri cu caracter profilactic la subiecții care prezintă un risc crescut de a se îmbolnăvi de DZ, așa cum sunt rudele de sânge ale diabeticilor cunoscuți, femeile care au născut copii de 4 000 g sau mai mult, cele cu avorturi repetate sau feți născuți morți în afara unor cauze cunoscute, obezii (îndeosebi cei cu obezitate hipertrofică) etc.

Depistarea precoce a DZ în faza asimptomatică clinic reprezintă o obligație a personalului medical, fiindcă astfel se asigură un tratament precoce care previne complicațiile grave.

Dispensarizarea activă a bolnavilor de DZ trebuie să fie făcută atât de medicul de medicină generală cât și de specialistul de diabet, nutriție și boli metabolice sau de cel de medicină internă.

Etiopatogenie

DZ este o boală foarte eterogenă din punct de vedere al cauzei care poate să-l determine. Se discută despre etiologii diferite ale DZ insulinodependent (tip I) și DZ neinsulinodependent (tip. II).

Scanned with OKEN Scanner

O serie întreagă de elemente diferențiază cele două forme de DZ (insulinodependent — tip I și neinsulinodependent — tip II) în așa măsură că din punct de vedere etiopatologic aproape că se poate vorbi de două boli diferite.

Factorul ereditar este o realitate care nu poate fi contestată. La aproximativ 40% din diabeticii cunoscuți, poate fi identificată o rudă de sânge cu DZ. La 80 de copii diabetici din evidența noastră, urmăriți pe o perioadă mai lungă de timp, factorul ereditar a fost identificat de-a lungul anilor la 59%. Faptul, că la depistarea unui bolnav cu DZ nu este cunoscută o rudă de sânge diabetică, nu înseamnă că factorul ereditar trebuie exclus. Este posibil ca ulterior să se depisteze printre rudele de sânge un alt diabetic, sau să fi fost unul al cărui DZ să nu fi fost cunoscut. Modul de transmitere genetic este de tip poligenic, transmițându-se predispoziția de a deveni diabetic (Tchobroutsky).

Un alt factor etiologic important este reprezentat de factorii de mediu extern printre care obezitatea ocupă primul loc. Factorul genetic și cel al mediului extern acționează de cele mai multe ori împreună.

În etiologia DZ insulinodependent, în perioada imediată după instalarea bolii s-au constatat alterări inflamatorii la nivelul insulelor Langerhans, care ar fi datorate unei infecții virale (oreion, rubeolă, infecție cu Coxsackie B_4 sau cu citomegalovirus etc.). Aceasta ar declanșa un răspuns imunologic anormal, celulele beta sunt distruse și apar anticorpi antiinsule Langerhans, deci ar fi vorba de o boală autoimună. Se consideră în prezent că acest tip de răspuns imunologic anormal este determinat genetic, fiindcă diabeticii insulinodependenți prezintă într-o proporție mai mare decât populația normală, o constelație HLA caracteristică : constelația DR_3 și DR_4, sau combinația DR_3 și DR_4 adesea asociată cu factorii A_1/B_8 și A_2/B_{15} (Berger). Aceste grupe nu sunt mai frecvente la diabeticii neinsulinodependenți. Astfel în DZ tip I s-a fundamentat teoria imunogenetică la studiul căreia participă biologia moleculară, imunologia, genetica și imunogenetica (Mincu).

În DZ neinsulinodependent, factorul etiopatogenic este reprezentat de hiperinsulinism, însoțit de insulinorezistență, care poate determina concomitent cu DZ, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie și obezitate.

Clasificare

După o clasificare inițială în 1965, Comitetul de experți OMS a stabilit o nouă clasificare folosită și în prezent de marea majoritate a autorilor și pe care o redăm în tabelul 7.1.

Această clasificare este produsă pentru a fi folosită unitar pe plan mondial și urmează ca ulterior să fie și aceasta îmbunătățită prin propunerile celor care au preocupări în acest domeniu. O lipsă a ei este că nu subliniază evoluția stadială a DZ primar. În plus, nu credem că DZ gestațional este justificat să fie considerat o formă particulară, ci un DZ obișnuit, și trebuie tratat ca atare. Astfel se riscă să fie tratat numai când a ajuns în stadiul clinic și cu complicații, ceea ce este de dorit să fie evitat.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 7.1

Clasificarea diabetului zaharat şi altor categorii de scădere a toleranţei la glucoză

A. CLASELE CLINICE

1. Diabet zaharat

Tip insulinodependent — Tip I

Tip neinsulinodependent — Tip II

a) fără obezitate

b) cu obezitate

Alte tipuri: includ DZ asociat cu unele condiţii şi sindroame: 1) boală pancreatică; 2) boală de etiologie hormonală; 3) stare indusă de medicamente sau substanţe chimice; 4) abnormalităţi ale receptorului insulinic; 5) unele sindroame de origine genetică; 6) diverse.

2. Scăderea toleranţei la glucoză

a) fără obezitate

b) cu obezitate

c) scăderea toleranţei la glucoză asociată cu unele condiţii şi sindroame

3. Diabetul zaharat gestaţional

B. CLASELE CU RISC STATISTIC (subiecţii cu toleranţă la glucoză normală, dar cu risc important de a deveni diabetici).

— Anormalitate anterioară a toleranţei la glucoză.

— Anormalitate potenţială a toleranţei la glucoză, persoane cu risc crescut (rude de sânge ale diabeticilor cunoscuţi, femei care au născut macrosomi etc.).

Este necesar să fie subliniat că, în afara bolnavilor de DZ insulinodependent (tip I), deci a acelor bolnavi care nu pot supravieţui fără insulină, şi unii bolnavi de DZ neinsulinodependent (tip II) sau alte tipuri de DZ pot să aibă nevoie de insulinoterapie în anumite situaţii (infecţii, intervenţii chirurgicale, sarcină, etc.), sau chiar pentru a se obţine un bun echilibru metabolic. Unii din aceşti bolnavi sunt trataţi timp de ani de zile cu medicaţie orală antidiabetică, dar la un moment dat nu mai pot fi echilibraţi decât cu insulină. Este posibil ca după o anumită perioadă de echilibru metabolic foarte bun, la bolnavii cu DZ tip II să fie posibil să se renunţe la insulină şi să se beneficieze din nou de terapie orală. Deci aceşti bolnavi să nu fie „uitaţi" la insulină, când fac hipoglicemii şi au crescut multe kilograme în greutate.

În categoria bolnavilor de DZ asociat cu alte afecţiuni care produc modificări în cantitatea sau eficienţa insulinei se află: boli pancreatice (pancreatita acută sau cronică, pancreatectomia totală sau parţială, neoplasm de pancreas), endocrine (acromegalia, boala Cushing, feocromocitomul, glucagonomul, hipertiroidismul), medicamente sau substanţe chimice (saluretice, glucocorticoizi, anticoncepţionale orale, diazoxid, alloxan, streptozotocin etc.).

Fiziopatologie

Elementul esenţial care caracterizează DZ este hiperglicemia cronică, dar este necesar să se sublinieze că este vorba de hiperglicemia

Scanned with OKEN Scanner

de-a lungul nictemerului și nu de hiperglicemia à jeun, care apare relativ târziu în evoluția bolii, mai ales în DZ neinsulinodependent. La omul sănătos, după alimentație obișnuită, glicemia poate ajunge la 130—140 mg%, în timp ce la diabetic depășește 200 mg%. Hiperglicemia este datorată unei carențe absolute sau relative de insulină, pe care o sintetizează, o depozitează și o secretă celulele beta ale endopancreasului. Prin carență relativă se înțelege că insulina existentă nu este capabilă să combată hiperglicemia, chiar atunci când cantitatea de insulină este normală, dar insuficientă sau ineficientă față de solicitări. Insulina este singurul hormon hipoglicemiant și cu importantă acțiune anabolică asupra metabolismului lipidic și proteic, favorizând lipogeneza și proteinosinteza. În contrast cu acțiunea hipoglicemiantă a insulinei, există mai mulți hormoni hiperglicemianți, cum sunt: glucagonul, somatotropul, ACTH-ul, catecolaminele, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, aldosteronul (este hiperglicemiant prin hipokaliemie) și poate somatostatina și somatomedienele. Toți hormonii antagoniști insulinei acționează prin stimularea formării de 3'5' AMP ciclic intracelular, sub acțiunea căruia are loc în ultimă instanță glicogenoliza hepatică. Acțiune hiperglicemiantă au în plus anticorpii antiinsule pancreatice, anticorpii anticelule beta, de asemenea un număr scăzut de receptori membranari pentru insulină (de ex. în obezitate), blocarea acestora prin anticorpi antireceptori sau anomalii ale receptorilor.

Pancreasul normal secretă aproximativ 1 UI. insulină pentru un kilocorp (deci 60—70 U.I./zi), iar insulinemia normală este între 12—20 mU/ml. Acțiunea hipoglicemiantă a insulinei, în ceea ce privește glucoza, are loc la nivelul ficatului, celulelor musculare și adipoase, deficiența în activitatea ei duce la hiperglicemie, care antrenează exagerarea a o serie de alte căi metabolice, rezultând printre altele o cantitate crescută de glicoproteine anormale, care se depun la nivelul membranei bazale a capilarelor determinând apariția microangiopatiei diabetice, cât și creșterea cantității de fructoză și sorbitol care determină neuropatia.

Hiperglicemia este datorată atât diminuării glucozei de către țesuturile periferice, mușchi și țesutul adipos, cât și producerii de glucoză de către ficat (Tchobroutsky).

Când glicemia depășește 180 mg% (10 mmol/l), apare glicozuria, întrucât este depășită capacitatea de reabsorbție a glucozei la nivelul tubului renal proximal. Eliminarea unei cantități crescute de glucoză prin urină antrenează și eliminarea unei cantități mari de urină și apare poliuria (diureza osmotică — 1 g de glucoză la litru crește osmolaritatea cu 5,5 mmol). Poliuria produce perturbări ale echilibrului hidroelectrolitic, inițial deshidratarea extracelulară și apoi celulară, aceasta din urmă explică uscăciunea mucoasei bucale și senzația de sete, ingerându-se cantități mai mari de lichide, 3—6 l/24 h; a apărut astfel polidipsia. Deshidratarea globală explică apariția uscăciunii mucoaselor și a tegumentelor, persistența pliului cutanat, hipotonia globilor oculari și, dacă deshidratarea se accentuează, se instalează șocul hipovolemic, cu hipotensiune arterială și tahicardie. Concomitent cu tulburările antrenate la nivelul metabolismului glucidic, în ciuda faptului că uneori se consumă cantități mari de alimente — polifagie —, se va produce o scădere în greutate, datorită mai ales pierderii de lichide extra- și intracelulare, lipolizei și pierderii din masa musculară.

Scanned with OKEN Scanner

Glucoza nemaifiind posibil să satisfacă nevoile energetice ale organismului, se va apela la proteine prin neoglicogeneză, va creşte catabolismul azotat care creşte aminoacidemia şi aminoaciduria. Glicogenul ajuns la ficat prin neoglicogeneză, prin glicogenoliză va fi transformat în glucoză, dar aceasta va fi în continuare neutralizabilă (din cauza insulinei absente sau ineficiente) şi se vor agrava hiperglicemia, glicozuria şi tot lanţul celorlalte perturbări. Insuficienţa sau ineficienţa insulinei va determina şi lipoliza cu creşterea acizilor graşi şi a glicerolului (care ia calea neoglicogenezei). Cantitatea crescută de acizi graşi liberi sosită la ficat va duce la producerea unei mari cantităţi de corpi cetonici (acid betahidroxibutiric, acid acetilacetic şi acetonă), peste posibilităţile de a fi folosiţi pentru nevoile energetice. Cetonemia normală, care este de 0,3 mmol/l, în cetoza şi cetoacidoza diabetică ajunge la 15—25 mmol/l, la aceasta contribuind şi acizii aminaţi cetoformatori (izoleucina, leucina, valina, fenilalanina, tirosina). Se va instala hipercetonemie (miros de acetonă al expiraţiei) şi hipercetonurie (stare de cetoză). Eliminarea acidului acetilacetic şi betahidroxibutiric prin urină antrenează pierderea Na^+ din $NaHCO_3$ şi a K^+, ceea ce va duce la scăderea rezervei alcaline şi a pH sangvin, se va instala acidoza metabolică, aceasta manifestându-se clinic prin tahipnee (25—40 respiraţii pe minut), marea respiraţie acidotică (dispnee Küssmaul), când pH scade sub 7,20. Dacă nu se intervine terapeutic într-una din fazele de mai sus, perturbările metabolice, ale echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic se accentuează până la comă diabetică în care apar şi tulburări de cunoştinţă, datorate diminuării metabolismului cerebral al glucozei şi tulburărilor hidroelectrolitice.

Tabloul clinic

Tabloul clinic al DZ este caracteristic numai în formele avansate de boală (DZ clinic sau manifest), când pot apărea poliuria, polidipsia, polifagia şi scăderea în greutate. În stadiile precoce ale bolii asemenea simptome lipsesc.

Poliuria este de obicei de 3—6 l/24 h, urina este de culoare deschisă. Bolnavul urinează de mai multe ori pe zi şi o cantitate crescută. Urinează de câteva ori şi în cursul nopţii. La copii, în mod greşit poliuria se poate interpreta ca enurezis.

Polidipsia se caracterizează prin nevoia de a ingera o cantitate crescută de lichide în 24 de ore, inclusiv noaptea, când bolnavul este trezit din somn din cauza senzaţiei de sete. Uneori polidipsia este sesizată de membrii familiei, fiindcă bolnavul poate atribui atât poliuria cât şi polidipsia altor cauze (călduri în cursul verii, ingestie de alimentaţie foarte sărată etc.).

Polifagia este mai rar întâlnită şi, în ciuda faptului că bolnavul ingeră cantităţi crescute de alimente, scade în greutate.

Scăderea în greutate se datoreşte pierderii unei cantităţi importante din lichidele organismului, catabolismul azotat crescut şi lipolizei. De multe ori, bolnavii, mai ales cei cu DZ insulinodependent, se prezintă la consultul medical numai după ce au scăzut 8—10 kg în greutate, iar alteori în stadiul de complicaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul fizic nu evidențiază modificări decât în stadiul avansat de dezechilibru metabolic, respectiv în precoma și coma diabetică sau pe cele care caracterizează unele complicații.

Examenele de laborator sunt de o utilitate cu totul particulară, aducând date de certitudine pentru diagnosticul bolii.

În stadiul clinic se constată hiperglicemie à jeun egală sau mai mare de 140 mg% (7,8 mmol/l) sau glicemia postprandială este de 200 mg% (11 mmol/l) sau mai mare. Când a apărut glicozuria, cantitatea de glucoză în urina de 24 de ore poate ajunge, în cazuri grave, la câteva sute de grame, dar de obicei nu depășește 70—80 g/24 h. Densitatea urinară este între 1 030—1 040, în raport cu cantitatea de glucoză din urină. În stadiul mai avansat de decompensare al DZ se constată hipercetonemie și cetonurie. Semnele de laborator ale comei diabetice vor fi prezentate la subcapitolul respectiv.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al DZ are unele particularități legate de evoluția cronică a bolii. În stadiul clinic, diagnosticul pozitiv se bazează în primul rând pe existența hiperglicemiei. Este foarte important ca diagnosticul să fie cât mai precoce posibil, chiar atunci când glicemia à jeun este normală, dar testul de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO) arată existența DZ sau scăderea toleranței la glucoză.

Pentru ca TTGO să fie efectuat și interpretat în mod unitar, OMS a propus următoarea metodologie de efectuare și interpretare.

Timp de 3 zile anterioare efectuării TTGO, pacientul urmează un regim alimentar, care conține cel puțin 150 g glucide, inclusiv alimente bogate în glucide (zahăr, dulcețuri, miere, prăjituri etc.), în plus lipidele și proteinele necesare. După 10—14 ore de post, în dimineața probei se efectuează glicozuria și, dacă este prezentă, se recoltează sânge pentru determinarea glicemiei ; dacă glicozuria este negativă se efectuează TTGO. După recoltarea sângelui, pentru determinarea glicemiei à jeun (deci aceasta este mai mică decât 140 mg%), pacientul ingeră, în 5—15 minute, 75 g glucoză pulbere, dizolvată în 250—300 ml apă, în care se adaugă suc de lămâie. La copil se va da 1,75 g glucoză/kilocorp, dar nu mai mult de 75 g, iar la gravide 100 g glucoză. La 60 și 120 de minute după ingerarea glucozei, se determină glicemia și glicozuria.

Interpretarea rezultatelor TTGO este redată în tabelul 7.2.

Tabel 7.2

Interpretarea testului de toleranță la glucoză oral

	Glicemia+ în plasma din sângele venos (metoda enzimatică)
Diabet zaharat	
à jeun și/sau	≧ 140 mg% (7,8 mmol,l)
la 1 sau 2 ore după ingerare ++	≧ 200 mg% (11.0 mmol/l)
Scăderea toleranței la glucoză	
à jeun	< 140 mg% (7,8 mmol/l)
la 1 și/sau 2 ore după încărcare	140 mg% — 200 mg% (7,8 mmol/l — 11 mmol/l)

Scanned with OKEN Scanner

Normal	
à jeun	100 mg% (5,5 mmol/l)
2 ore după încărcare	< 140 mg% (7,8 mmol,l)

+ Glicemie : 1 mmol/l = 18 mg%.

++ În ultimul timp se consideră că trebuie luat drept criteriu numai glicemia la 2 ore.

Este foarte important să se stabilească un diagnostic corect al DZ, atât supradiagnosticarea bolii cât şi subdiagnosticarea ei fiind o eroare. Subiecţii care prezintă scăderea toleranţei la glucoză vor fi dispensarizaţi activ şi vor primi indicaţiile terapeutice necesare, a căror respectare să evite, atât cât este posibil, evoluţia bolii către stadii clinice.

Diagnosticul diferenţial al DZ se face cu :

— diabetul insipid, în care poliuria este mult mai importantă (10—20 l/24 h), densitatea urinei este 1 001—1 002 ; glicemia şi TTGO sunt normale, glicozuria este absentă ;

— diabetul renal — în care se constată glicozurie din cauza tulburării reabsorbţiei glucozei la nivelul tubului renal proximal, dar glicemia şi TTGO sunt normale. După observaţia noastră diabetul renal nu este o stare prediabetică ;

— lactozuria din ultima perioadă a sarcinii şi din perioada alăptării nu trebuie confundată cu glicozuria. Laboratorul va preciza că este vorba de lactoză în urină ; glicemia şi TTGO sunt normale ;

— alte meliturii : fructozuria, pentozuria, galactozuria ;

— false glicozurii apar după unele medicamente cum sunt acidul nalidixic, vitamina C, tetraciclina, salolul, aminofenazona şi preparatele care o conţin în formula lor.

Evoluţia DZ prezintă două aspecte — evoluţia de la stadiile preclinice la cel clinic şi evoluţia DZ clinic de-a lungul vieţii bolnavului către apariţia eventuală a multiplelor complicaţii posibile.

În istoria naturală a bolii este de subliniat posibilitatea trecerii de la stadii preclinice în stadiul clinic, când nu se face tratament adecvat. Tratamentul obezităţii este atât de important, întrucât este posibil ca DZ clinic să treacă în DZ preclinic. În asemenea situaţii, uneori se greşeşte interpretând glicemia à jeun normală drept vindecare a DZ, ceea ce nu este adevărat, fiind vorba numai de o ameliorare importantă a tulburării metabolice. Această situaţie favorabilă, dacă este interpretată greşit „vindecore", duce la renunţarea la regimul alimentar, se instalează din nou decompresarea DZ şi se afirmă din nou greşit „m-am vindecat şi acum m-am îmbolnăvit din nou".

În stadiul clinic, când tratamentul nu este corespunzător, DZ clinic evoluează nefavorabil către numeroasele sale complicaţii. Unii bolnavi consideră în mod eronat că, dacă nu mai au poliurie şi polidipsie, s-au vindecat.

Complicaţii

Acestea întunecă în măsură importantă prognosticul bolnavului, fiindcă pot determina invalidităţi grave (cecitate uremie, amputaţii la nivelul membrelor inferioare, etc.) sau moartea. Ele vor scădea în frecvenţă şi gravitate când DZ se va depista precoce şi se va trata corect.

Scanned with OKEN Scanner

Complicațiile DZ pot fi sistematizate în mod diferit. Una din acestea este următoarea :

1. *Acute :*
— cetoza și cetoacidoza (coma diabetică sau cetoacidoza) ;
— coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză ;
— infecțiile.
2. *Cronice :*
— angiopatia ;
— neuropatia ;
— dentare, digestive, oculare.

Diferitele complicații pot coexista.

Asupra cetozei și cetoacidozei vom reveni.

Infecțiile sunt întâlnite frecvent la diabeticii cu dezechilibru metabolic, una din explicații fiind scăderea puterii fagocitare a leucocitelor. Se manifestă ca infecții cutanate și mucoase (microbiene și micotice), infecții urinare, tuberculoză pulmonară, etc. Infecțiile cutanate și mucoase se pot manifesta ca foliculită recidivantă, furuncul, carbuncul, flegmon, vulvovaginită (cu prurit intens), balanopostită, etc. Se vor trata micozele interdigitale de către medicul dermatolog. În plus, la nivelul pielii pot apărea necrobioza lipoidică, xantocromie palmo-plantară, dermatită buloasă și exematoasă, psoriazis,boala Dupuytren, etc.

Tuberculoza pulmonară poate fi întâlnită mai ales în DZ decompensat, are o simptomatologie clinic redusă, poate fi o descoperire fortuită la examenul radiologic al plămânului. Este necesar un tratament complex care, pe lângă tratamentul antituberculos, cuprinde un regim alimentar corespunzător și insulină cu acțiune rapidă, aceasta din urmă cel puțin până la vindecarea tuberculozei pulmonare, ca apoi să se stabilească tratamentul antidiabetic necesar.

Infecția urinară este mai frecventă la diabetici (mai ales la diabetice) și mai ales la cei cu neuropatie vegetativă, care determină disfuncție de vezică urinară și stază urinară. Infecția urinară evoluează cronic, poate fi asimptomatică, de aceea la orice diabetic se va face un sediment Addis și urocultură cantitativă și calitativă. Se va acorda atenție igienei perineale și igienei sexuale pentru a preveni infecția urinară. Se va face tratamentul infecției urinare în mod corespunzător până la vindecarea ei, dacă este posibil, inclusiv corecția chirurgicală la nivelul căilor exretoare.

Necroza papilară se caracterizează prin necroza piramidelor renale care, când este extinsă, determină un tablou clinic foarte zgomotos, cu colică renală, febră, la examenul de urină : leucociturie, hematurie, fragmente de papilă ; se instalează insuficiența renală acută care de obicei duce la exitus.

Complicațiile cronice sau degenerative sunt frecvente, sunt determinate mai ales de lipsa unui tratament corespunzător și sunt în raport cu durata DZ.

Angiopatia diabetică include interesarea vaselor sangvine și se sistematizează în :

— *microangiopatie diabetică* (interesarea capilarelor) ;

— *macroangiopatie diabetică* (interesarea arterelor de calibru mijlociu și mare). Angiopatia diabetică se instalează treptat cu mult înainte de a fi identificată.

Scanned with OKEN Scanner

— *Microangiopatia diabetică* este specifică DZ și se caracterizează histologic prin îngroșarea membranei bazale a capilarului (datorită depunerii de glicoproteine) și prin modificări la nivelul endoteliului vascular. Ea este localizată ubicuitar, dar de obicei este identificată la nivelul retinei și glomerulului. Inițial se constată modificări funcționale, care pot fi reversibile printr-un echilibru metabolic foarte bun, ceea ce s-a dovedit în timpul tratamentului cu perfuzie continuă cu insulină. Stadiile constituite morfologic sunt foarte greu influențate sau deloc.

Apariția microangiopatiei, ca și evoluției ei, inclusiv a macroangiopatiei este legată de factori multiplii, determinați în primul rând de hiperglicemie, care antrenează un grad de hipoxie relativă a țesuturilor, datorită numeroaselor modificări hematologice cum sunt : creșterea agregării eritrocitare și scăderea deformabilității lor, creșterea Hb glicozilate, scăderea 2,3 difosfogliceratului, modificări ale funcției plachetare (creșterea adezivității, crește sensibilitatea lor la unii agenți agreganți și accelerarea producției de derivați prostaglandinici trombogeni), scăderea nivelului de antitrombină III, creșterea factorului von Willebrand, anomalii ale proteinelor plasmatice care duc la creșterea viscozității sângelui, scăderea fibrinolizei (Bronwlee și Cerami).

Vom prezenta pe scurt retinopatia diabetică și nefropatia diabetică (entitate care a înlocuit glomeruloscleroza diabetică).

Retinopatia diabetică (RD) apare mai ales la diabeticii care își neglijează boala, gravitatea ei fiind dependentă și de durata DZ. Poate fi asimptomatică chiar în stadii avansate, de aceea trebuie efectuate examene periodice de către un oftalmolog competent. Tratamentul precoce (fotocoagulare prin lasser) asociat unui bun echilibru metabolic și corecției hipertensiunii arteriale permite prevenirea celor mai multe cecități. La gravida diabetică, ochii trebuie examinați înainte de sarcină, apoi din trei în trei luni și după naștere.

Este diferit sistematizată, în raport cu stadiile evoluției posibile :

— RD simplă caracterizată prin dilatări venoase ;

— RD preproliferantă caracterizată prin microanevrisme, hemoragii, exsudate ;

— RD proliferantă caracterizată prin neovascularizație.

Angiografia cu fluoresceină permite identificarea unor modificări neevidențiabile la examenul oftalmoscopic simplu și orientează tratamentul local prin fotocoagulare (Tchobroutsky).

RD proliferantă, care nu este o etapă obligatorie, poate duce la cecitate, mai ales când neovascularizația este la nivelul papilei optice. DZ este considerat cea mai frecventă cauză a cecității câștigate, în țările dezvoltate economic.Nu trebuie făcut niciodată un prognostic cert, istoria naturală a RD este imprevizibilă.

Tratamentul RD este în primul rând profilactic. Apariția ei obligă la un control atent al tulburării metabolice. S-au folosit și se folosesc numeroase medicamente cum ar fi protectori vasculari : tarosin, doxium (dobesilat de calciu), agenți antiagreganți plachetari (aspirină, dipiridamol), anabolizante (madiol, naposim, decanofort), hipolipemiante (clofibrat, lipavlon). Nici un medicament nu și-a dovedit eficacitatea. Hipofizectomia chirurgicală sau prin iradiere nu mai este folosită. Fotocoagularea lasser, îndeosebi cu argon, obține rezultate favorabile când este folosită la timp și corect. Hipertensiunea arterială influențează ne-

Scanned with OKEN Scanner

favorabil RD, de aceea obținerea unor valori normale ale tensiunii arteriale este obligatorie.

În stadiile avansate de RD mai pot apărea : hemoragii în vitros, dezlipire de retină și glaucom neovascular.

Nefropatia diabetică sau glomerulopatia diabetică apare la aproximativ 30 % din diabetici (Șerban), nediagnosticată precoce și netratată corect poate duce la apariția insuficienței renale cronice, care este o cauză de moarte prêcoce. Modificările inițiale ale afectării renale sunt reversibile, de aceea este important de a le identifica și trata. Inițial există o nefropatie funcțională caracterizată prin creșterea filtrației glomerulare, peste 150 ml/minut, creșterea fluxului sangvin renal și hipertrofia rinichilor. Urmează apoi, după aproximativ cinci ani de evoluție, apariția microalbuminuriei (30—300 mg/24 h). De notat că exercițiul fizic intens, cetoacidoza, infecția urinară și insuficiența cardiacă pot crește excreția urinară de albumină. Creșterea tensiunii arteriale trebuie corectată prin reducerea sodiului din alimentație și prin inhibitori de enzimă și conversie sau inhibitori ai canalelor lente de calciu (nu se dau tiazidice și propranolol). În lipsa unui tratament corect nefropatia diabetică evoluează către nefropatie severă cu macroproteinurie persistentă, uneori sindrom nefrotic și se ajunge la insuficiență renală terminală. În țările vestice, 10—20 % din bolnavii care fac hemodializă sunt diabetici. Pentru a preveni evoluția nefropatiei diabetice se va face un tratament corect al DZ, la nevoie folosim insulina, se tratează hipertensiunea arterială (de preferat să fie în jur de 130—135/80—85 mmHg) și tulburările metabolismului lipidic, se renunță la tutun.. În alimentație, în faza inițială de nefropatie, cantitatea de proteine trebuie să fie de 0,8—1 g/kg corp/24 h și se scade până la 30—40 g/zi în stadiile avansate, când cantitatea de calorii va fi mai mare de 2 000 pe zi, lipidele în jur de 20 %. Bineînțeles că tratamentul va fi individualizat în raport cu elementele care caracterizează fiecare bolnav. În ceea ce privește cantitatea de proteine se vor lua în considerare valorile creatininei : când creatinina este sub 3 mg % se va da 0,8—1 g proteine pe kg corp/24 ore ; când este între 3—6 mg % se va da 0,5—0,6 g/kg corp/24 ore și când depășește 6 mg % se va da 0,35—0,40 g proteine kg corp/24 ore.

În cadrul tratamentului antidiabetic, biguanidele sunt interzise și trebuie să se evite hipoglicemia, dozele de insulină trebuie scăzute, dat fiind că rinichiul sănătos distruge 30 % din insulina existentă, ceea ce nu mai face când este insuficient. De menționat că la bolnavii cu insuficiență renală produșii de contrast pot fi periculoși. Dacă există, infecția urinară va fi tratată.

Hemodializa cronică, dializa peritoneală și transplantul renal ridică o serie de dificultăți la bolnavul diabetic din cauza angiopatiei, dar ele trebuie reținute ca posibilități terapeutice, mult mai precoce decât se face în prezent în țara noastră.

— *Macroangiopatia diabetică (MAD)* sau arteriopatia diabetică este localizată la nivelul arterelor mijlocii și mari și este considerată ca ateroscleroză la diabetici. DZ reprezintă unul din factorii de risc ai arteriosclerozei. De multe ori DZ se asociază cu obezitatea, cu hiperlipoproteinemia, cu hipertensiune arterială și hiperuricemia, crescând și mai mult riscul apariției aterosclerozei, care la diabetici este mai frec-

Scanned with OKEN Scanner

ventă, mai extinsă, mai precoce și mai accentuată. MAD este prima cauză de deces a diabeticilor. Dacă la populația generală ateroscleroza și complicațiile ei determină decesul la 50 % din populație, MAD determină decesul la 75—80 % din diabetici.

Patogeneza bolii macrovasculare în DZ este multifactorială. Între factorii patogenetici se menționează injuria endotelială, alături de aderența macrofagelor și captarea lipidelor cu apariția striaților lipidice. Se adaugă creșterea aderenței și agregabilității plachetare, secreția tromboxanului și a factorului de creștere plachetar (PDHF), modificările cantitative și calitative ale lipoproteinelor în special la diabeticii neecontrolați. La aterogeneză mai contribuie hiperinsulinismul, hiperproinsulinemia, glicarea proteinelor plasmatice și a componentelor parietale, creșterea coagulării, scăderea fibrinolizei care conduc la tromboză. Procesul este accelerat de hipertensiune, fumat, și hipercolesterolemie (Colwell).

MAD se poate manifesta clinic la segmente diferite ale sistemului arterial ca, de exemplu, prin accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică nedureroasă sau dureroasă (angină pectorală, infarct miocardic), arteriopatie a membrelor inferioare. Uneori aceste manifestări ale arteriopatiei diabetice pot constitui prilejul de a se pune diagnosticul de DZ, desigur diagnostic tardiv. În cazul în care DZ este necunoscut, asemenea manifestări obligă la investigații în acest sens (efectuarea TTGO, dacă glicemia à jeun este normală).

Arteriopatia arterelor cerebrale și coronariene prezintă, în general, aspecte comune cu cele ale nediabeticului, dar interesează în proporție aproape egală cele două sexe. Infarctul de miocard la diabetici poate evolua uneori asimptomatic, ceea ce s-ar explica prin existența neuropatiei sistemului nervos autonom.

Arteriopatia diabetică a membrelor inferioare are câteva particularități și anume: este în proporție aproape egală la cele două sexe (la nediabetici raportul bărbați/femei este de 9/1), este localizată mai distal, de obicei la arterele gambei.

Evoluează stadial:

— Stadiul I — oboseală la mers la nivelul membrelor inferioare, senzație de frig, pulsul la arterele piciorului absent;

— Stadiul II — claudicație intermitentă;

— Stadiul III — durere de repaus;

— Stadiul IV — ulcerație și/sau gangrenă.

La fiecare consult medical al unui diabetic trebuie să se examineze și picioarele (pulsul la arterele picioarelor și modificări datorate neuropatiei și la nevoie se vor face indicațiile terapeutice necesare), de altfel întregul aspect al picioarelor.

Tratamentul arteriopatiei diabetice a membrelor inferioare cuprinde echilibrarea metabolică a DZ, corectarea eventualelor perturbări lipidice, tratarea obezității când este prezentă, renunțarea definitivă la fumat (diabeticul trebuie să renunțe la fumat în momentul când s-a depistat DZ).

Se va da o atenție deosebită igienei picioarelor, se vor evita orice traumatisme, se vor trata deformațiile interdigitale, nu se vor introduce picioarele în apă fierbinte, nu vor fi puse pe obiecte fierbinți (radiator, sobă, etc.) pentru a evita arsurile (existența neuropatiei). Sunt metode

Scanned with OKEN Scanner

utile tratamentului arteriopatiei membrelor inferioare : mersul pe jos (cu oprire înainte de apariția claudicației intermitente) ; vasodilatatoare la nevoie pe cale endoarterială, tratament balneofizioterapic (Covasna, Buziaș, Vatra Dornei). Trebuie să se beneficieze de chirurgie vasculară (cât mai distal posibil), efectuată la timpul oportun și competent.

Neuropatia diabetică (ND), mai corect polineuropatia diabetică este secundară tulburărilor metabolice nutriționale ale fibrelor nervoase și/sau interesării vasa-nervorum (Tchobroutsky). ND se manifestă deosebit de polimorf și de multe ori suferințele bolnavului nu sunt interpretate corect fiind atribuite altor cauze decât cele reale. Debutul este de obicei insidios, cu tendință de progresiune, alteori debutul este acut (cel puțin clinic).

În ceea ce privește sistematizarea ND, una din cele propuse este următoarea :

— mononeuropatia sau multineuropatia ;

— neuropatia periferică ;

— neuropatia autonomă.

De fapt, formele de mai sus coexistă, dar la un moment dat predomină clinic una sau alta din ele. Debutul real al ND este mult mai precoce decât cel clinic și aceasta se poate constata prin efectuarea vitezei de conducere nervoasă senzitivă și/sau motorie.

— Mononeuropatia sau multineuropatia poate interesa oricare din nervi, unul sau mai mulți deodată. Se manifestă prin durere, ca, de exemplu, de-a lungul unui nerv intercostal (cu anestezie în bandă), dar poate interesa cubitalul, medianul, nervii cranieni (îndeosebi oculomotorii), etc. Interesarea motorie este adesea precedată de dureri musculare violente și apare rapid o atrofie musculară considerabilă (Tchobroutsky). Durerea este mai accentuată noaptea. Un exemplu al acestei forme de ND îl reprezintă amiotrofia diabetică, localizată unilateral la nivelul coapsei sau fesei. Această formă clinică are un prognostic relativ bun, remițându-se de obicei în câteva săptămâni.

Orice durere care apare la un diabetic, aproape indiferent de localizare, dacă nu i se găsește o cauză, trebuie să luăm în considerare neuropatia diabetică.

— Neuropatia periferică (cea mai frecventă manifestare clinică) interesează nervii rahidieni și se manifestă la nivelul extremităților distale ale membrelor inferioare, bilateral, simetric, existând o formă predominant senzitivă (exprimată prin parestezii și/sau durere) sau predominant motorie (diminuarea sau abolirea reflexelor tendinoase mai ales cele achiliene). ND periferică se datorește creșterii concentrației de sorbitol și fructoză în celula Schwann, ceea ce determină demielinizare segmentară asociată cu degenerescență wallerianâ, dar și unor modificări ale vascularizației nervilor.

Durerea este uneori deosebit de intensă, deseori sub formă de arsuri, mult mai accentuată noaptea, împiedicând somnul, bolnavul nu poate suporta nici lenjeria de pat din cauza hipersensibilității. Sensibilitatea termoalgică poate fi mult diminuată ca și sensibilitatea profundă. Viteza de conducere nervoasă este scăzută. La examenul lichidului cefalorahidian se constată creșterea cantității de proteine. Prognosticul este de obicei favorabil, dar suferința bolnavului se poate prelungi uneori luni de zile. Tratamentul constă într-o echilibrare cât

Scanned with OKEN Scanner

mai bună a DZ folosind insulină, chiar în cazurile de DZ neinsulino-dependent. Se folosesc vitamine din grupul B (B_1, B_6, B_{12}), thioctacid, difenilhidantoina, carbamazepina 3 x 200 mg/zi (finlepsin, stazepin, tegretol), amitriptilină 25 mg x 3 pe zi (poate fi asociată de carbamazepin). Un efect local bun se poate obține cu unguent ca capsaicin. Poate fi utilă fizioterapia prelungită.

— Neuropatia autonomă este mai puțin cunoscută de medic, dar nu este mai puțin frecventă, elementele ei primind interpretări greșite și ca atare un tratament necorespunzător. Neuropatia sistemului nervos autonom poate fi asimptomatică. Poate avea localizări clinice la nivelul diferitelor aparate, de aceea manifestările ei pot fi foarte polimorfe, ca de exemplu :

— aparat digestiv — diskinezie esofagiană, gastropareză (a nu se confunda cu stenoza pilorică, este util testul cu metoclopramid), enteropatia diabetică (diaree nocturnă dar și diurnă, sau constipație) ;

— aparat cardiovascular — tahicardie permanentă (100—120/minut) nemodificată de ortostatism și manevra Valsalva ; hipotensiune ortostatică (TA sistolică scade în ortostatism cu mai mult de 30 mmHg), sincopă cardiacă urmată de moarte subită ;

— aparat genitourinar — vezică urinară neuropată (până la retenție de urină), impotență sexuală, ejaculare retrogradă ;

— la nivelul pielii — anhidroză, de obicei în jumătatea inferioară a corpului, alteori și la nivelul trunchiului cu hipersudorație facială ;

— la nivelul piciorului — osteoartropatie (Charcot), mal perforant.

Manifestările ND sunt atât de polimorfe și de aceea este necesar ca în fața unei suferințe apărută la un diabetic să ne gândim că ar fi posibil să fie vorba de neuropatie.

Gangrena diabetică (GD) este una din complicațiile grave ale DZ, uneori ducând la amputație de coapsă, chiar bilateral. Alteori poate antrena apariția unei septicemii și exitusul. GD poate să se instaleze la un bolnav care nu știa că suferă de DZ și care nu a avut anterior suferință de tip claudicație intermitentă sau durere de repaus, explicată prin prezența concomitentă a neuropatiei.

GD are două forme clinice :

— GD predominant ischemică ;

— GD predominant neuropată.

Fiecare din aceste forme poate fi însoțită de infecție, mai ales cea predominant neuropată.

Neuropatia diabetică însoțește totdeauna angiopatia diabetică, dar nu totdeauna se manifestă clinic ori simptomatologia este minoră. În asocierea angiopatiei și neuropatiei, una din ele predomină și de aceea se folosește formularea de „predominant ischemică" sau „predominant neuropată". Identificarea uneia sau a alteia din cele două forme clinice de GD are importanță prognostică și terapeutică. Elementele care permit diferențierea lor sunt redate în tabelul 7.3.

Unul din elementele clinice cele mai importante pentru diferențierea celor două forme clinice de GD îl reprezintă prezența pulsului la arterele piciorului, ceea ce înseamnă că există o circulație satisfăcătoare. În plus, osteoliza pe radiografia piciorului reprezintă de asemenea un element pentru forma predominant neuropată.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 7.3

Elemente care diferențiază GD predominant ischemică de GD predominant neuropată

Semne și simptome	GD predominant ischemică	GD predominant neuropată
Durerea	Prezentă	Redusă sau absentă
Claudicație intermitentă	Poate fi prezentă	De obicei lipsește
Temperatură locală	Picior rece	Picior cald
Pulsul la pedioasă și la tibiala posterioară	Absent	Prezent
Sensibilitate tactilă, termoalgică și vibratorie	Normale sau ușor diminuate	Deseori absente sau foarte mult diminuate
Radiografia piciorului	Modificări osoase absente sau osteoporoză. Uneori mediocalcoză Mönckeberg a arterelor metatarsiene	Deseori osteoliză la nivelul falangelor, rareori și la nivelul metatarsienelor, uneori mediocalcoză Mönckeberg a arterelor metatarsiene
Arteriografia	Obstacol unic sau etajat, mai ales la nivelul arterelor gambei	Arterele membrului inferior permeabile
Probe care apreciază irigația musculară (reografie, clearance muscular, Doppler, etc.)	Mult modificate	Puțin modificate sau normale
Oscilometria	Oscilații absente	Oscilații normale sau ușor diminuate

Tratamentul GD este complex, fiind necesară totdeauna internarea imediată într-o secție de diabetologie, unde colaborarea între internist și chirurg trebuie să epuizeze toate posibilitățile tratamentului conservator (efectuat uneori 2—3 săptămâni), înainte de a se hotărî amputația.

Se va asigura un echilibru metabolic bun, folosind pentru aceasta insulina cu acțiune rapidă în trei injecții zilnice. Infecția va fi tratată cu antibiotice pe cale generală, în doze suficiente în raport cu rezultatele antibiogramei după cultura secreției din plagă. În caz de GD infectată, un ajutor prețios îl aduce și administrarea intraarterială (în artera femurală comună) a antibioticului necesar (penicilină sau oxacilină sau gentamicină) împreună cu 50 mg de hemisuccinat de hidrocortizon și vasodilatatoare (xilină 1 %, sulfat de magneziu 20 %, fosfobion, etc.). Tratamentul local este de o importanță deosebită, uneori fiind obligatorie o incizie pentru drenaj. În GD infectată se recomandă ca tratamentul conservator să dureze aproximativ trei săptămâni (Fontaine), orice amputație făcută mai devreme riscă să fie supradimensionată.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 7.4

Compoziția în principii alimentare a celor mai importante alimente

100 g alimente	Glucide	Lipide (grame)	Proteine
1. Legume: ardei grași, castraveți, conopidă, dovlecei, lobodă, fasole verde, măcriș, lăptuci, pătrunjel, mărar, praz, ridichi de lună, roșii, salată, sparanghel, țelină, urzici, untișor, varză, varză acră, varză roșie, vinete	3—5	—	—
2. Legume: ceapă, fasole țucără, gulii, morcovi, mazăre verde, păstârnac, ridichi de iarnă, sfeclă roșie, țelină.	10	—	—
3. Fructe: agrișe, căpșuni, cireșe timpurii, dude, fragi, lămâi, mandarine, mere, mure, portocale, zmeură, vișine	10—15	—	—
4. Grape-fruite și pepene roșu	5	—	—
5. Cireșe târzii, caise, mere Ionathan, pere pergamute, prune, pepene galben	15	—	—
6. Cartofi	20		
7. Pâine integrală	50	—	5
8. Pâine albă	60	—	8
9. Leguminoase boabe uscate: fasole, linte, mazăre	50	—	20
10. Mălai	72	—	10
11. Mămăligă	15	—	2
12. Paste făinoase crude	70	—	10
13. Orez, griș crude	75	—	10
14. Orez, griș fierte	20	—	3
15. Dulcețuri diferite	85	—	—
16. Zahăr	100	—	—
17. Lapte sau iaurt	4	4	4
18. Brânză de vaci din lapte fără smântână	4	—	20
19. Brânză telemea de vacă	—	20	20
20. Cașcaval	—	25	25
21. Frișcă	—	40	—
22. Carne slabă de vită	—	3	20
23. Carne slabă de porc	—	6	20
24. Carne slabă de găină	—	5	20
25. Crap de râu	—	3	20
26. Șalău	—	—	20
27. Ou de găină (1 buc. = 50 g)	—	5	6
28. Untură	—	100	—
29. Ulei	—	100	—
30. Unt, margarină	—	85	—
31. Smântână	—	20	—
32. Nuci uscate	5	50	12
33. Făină albă	75	1	10

Scanned with OKEN Scanner

Alimentele interzise bolnavului de diabet: zahăr, dulceață, gem, marmeladă, peltea, prăjituri cu zahăr, înghețată, bomboane, ciocolată, rahat, halva, biscuiți, compoturi cu zahăr, fructe uscate (caise, castane, curmale, mere, pere, piersici, smochine, prune, stafide), struguri, băuturi îndulcite cu zahăr (lichior, must, șampanie, țuică dulce, vin dulce, sirop). În ceea ce privește mierea ea poate fi folosită la îndulcirea ceaiului, cafelei cu lapte, în așa fel ca soluția să fie de 5%.

În continuare, în tabelul 7.5, redăm un regim alimentar pentru un bolnav de DZ care are talia 170 cm, 70 kg și desfășoară o activitate fizică ușoară, deci are nevoie de 2 100 de kcalorii (9 600 kilojouli) pe care le va lua din 300 g glucide, 70 g lipide și 70 g proteine.

În ceea ce privește rația de proteine care urmează să fie consumată zilnic, în prezent este un acord unanim de a nu se depăși 1 g/kg corp/24 ore, pentru a nu crea influență negativă asupra rinichiului, precipitând instalarea nefropatiei diabetice.

Tabel 7.5

Regim alimentar pentru un bolnav de DZ care are talia 170 cm, 70 kg, care desfășoară o activitate fizică ușoară, deci cu 2 100 kcalorii (300 g glucide, 70 g lipide, 70 g proteine).

Alimentul	Cantitatea prescrisă (grame)	Ora 6—7	Ora 10,30—11	Ora 13,30	Ora 17,30	Ora 21—22
1. Pâine integrală	300	90	30	90	30	60
2. Cartofi, paste făinoase (fierte), orez, griș	200	—	—	100	—	100
3. Fructe proaspete (fragi, căpșuni, mere, vișine, pepene, etc.)	500	—	200	—	150	150
4. Legume (varză albă, varză roșie, conopidă, spanac, fasole verde, dovlecei, sparanghel, vinete, roșii, lăptuci, bame, măcriș, praz, ridichi, ardei gras, salată verde, castraveți, untișor, ștevie, urzici, etc.) De obicei nu se cântăresc, cu excepția mazării, fasolei, verzei și morcovilor.	500	—	—	300	—	200
5. Lapte sau iaurt	500 ml	250	—	—	250	—
6. Brânză slabă de vaci	100	50	—	—	—	50
7. Carne slabă (vacă, porc, pasăre, șuncă, conserve, mezeluri, pește proaspăt sau conservat)	100	—	—	100	—	—
8. Ouă	1 buc.	1	—	—	—	—
9. Ulei	30 ml	—	—	15	—	15
10. Margarină, unt	20	20	—	—	—	—
11. Compoturi fără zahăr	din fructele permise					

Scanned with OKEN Scanner

În DZ insulinodependent (tip I) este necesară totdeauna insulina. Preparatul de insulină care trebuie folosit, doza zilnică și împărțirea acesteia în mai multe injecții pe zi în cazul insulinei cu acțiune rapidă sau intermediară vor fi fixate de medic, de la un caz la altul. Administrarea de insulină cu acțiune rapidă în trei injecții zilnice la 7—8 ore interval este cea mai bună soluție, fiindcă simulează în modul cel mai apropiat secreția de insulină endogenă. Doza zilnică de insulină cu acțiune rapidă se va da cel mai mult dimineața, cea mai mică doză la prânz și o doză intermediară seara : de exemplu, dacă sunt necesare 60 UI pe zi, se vor da 24 UI dimineața, 16 UI la prânz și 20 UI seara, aceasta în raport cu variațiile nictemerale ale glicemiei. Deci doza cea mai mare nu se va da înaintea prânzului pe motiv că se ingeră cea mai mare cantitate de alimente. Dacă nu se respectă această indicație, apare, de multe ori, hipoglicemie în jurul orei 16—17.

Flacoanele cu insulină sunt de obicei de 5 ml sau 10 ml și conțin 40 UI pe ml, dar există și flacoane cu 80 UI insulină, iar în USA flacoane cu 100 UI pe ml. Ca atare, seringile care se folosesc sunt gradate până la 100 UI. Trebuie atenționat atât personalul mediu, cât și bolnavii cum se folosesc aceste seringi — notate până la 100 — atunci când se folosește! insulina din flacoane în care într-un mililitru sunt 40 UI.

Insulina poate fi în soluție (aspect incolor), așa cum sunt insulinele cu acțiune rapidă și unele insuline cu acțiune intermediară, sau în suspensie, cum sunt de obicei insulinele cu acțiune prelungită. La insulinele care sunt sub formă de suspensie, înainte de extragerea în seringă, flaconul se va agita timp de un minut și injecția va fi făcută imediat după ce insulina a fost extrasă din flacon. Dacă se folosește insulină intermediară, doza de dimineață se va administra la ora 7, iar cea de seară la ora 19. Doza de seară va fi cu 4—6 UI mai mică decât cea de dimineață, pentru a se evita astfel hipoglicemia nocturnă. Înainte de culcare se va determina glicemia sau dacă nu este încă posibil glicozuria (dacă glicozuria este absentă se vor mânca 20 g glucide).

Insulina va fi păstrată la 4°—10°C și încălzită în palmă înainte de administrare.

Injecția cu insulină se face subcutanat (în regiunea anterioară și laterală a coapselor, la nivelul fesei, la nivelul jumătății inferioare a abdomenului, pe fața laterală a brațelor) ; insulina nu va veni în contact cu alcoolul care o inactivează ; după dezinfectarea cu alcool a locului unde se va face injecția, se va aștepta să se usuce locul respectiv.

După injecția cu insulină cu acțiune rapidă se vor ingera alimentele respective la 30 de minute, după injecția cu insulină cu acțiune intermediară la aproximativ 45 de minute, iar după injecția cu insulină retard la 40—60 de minute.

Pe fiecare flacon de insulină este trecut termenul de valabilitate al acțiunii insulinei respective.

În ultimii ani se folosesc preparatele de insulină foarte purificate (fără proinsulină și fără componenta alergică) cum sunt insulinele monopic și insulinele monocomponent, deci cele care conțin numai insulină. Aceste preparate nu dau reacții alergice, produc în măsură mult mai mică lipodistrofie. Se discută că nu ar produce anticorpi antiinsulină, afirmație care continuă să fie cercetată.

De asemenea, și mai recent s-a produs insulina umană prin biosinteză, care are aceeași formulă cu insulina secretată de pancreasul

Scanned with OKEN Scanner

uman (tehnologia DNA-ului recombinat). Printre preparatele existente în afară de insulina Humulin din tabelul 7.6, mai sunt: Humulin 10/90, Humulin 20/80, Humulin 30/70, Humulin 40/60 (prima cifră arată procentul de insulină cu acțiune rapidă și a doua procentul de insulină intermediară) — acestea sunt produse de firma Lilly — USA.

Când se folosește o asemenea insulină, trebuie o supraveghere foarte atentă, fiind posibil să apară hipoglicemii, neprecedate de semne de tip adrenergic. Dar insulinele umane reprezintă un progres științific teoretic și foarte probabil că și unul practic, mai ales în evitarea apariției anticorpilor antiinsulinici. Experiențe viitoare vor aduce clarificări.

Insulina are și o serie de efecte secundare, din care unele evitabile atunci când tehnica injecției este corectă. Acestea sunt:

— reacții alergice locale sau generalizate; în asemenea situații se recomandă folosirea insulinei monocomponent sau a celei umane;

— insulino-rezistență prin anticorpi antiinsulinici, ceea ce poate face necesară corticoterapia (prednison inițial 30—40 mg/zi);

— lipodistrofie insulinică, se poate manifesta ca atrofie sau hipertrofie a țesutului celular subcutanat. Poate fi prevenită prin efectuarea injecției cu insulină la 2 cm distanță de locul anterior;

— abcese la locul injecției, din greșeli de sterilizare;

— durere la locul injecției din cauza alcoolului din interiorul acului, sau injecția este făcută intradermic, sau soluția este foarte rece;

— tulburări de vedere prin modificări la nivelul cristalinului, acestea dispar după 2—3 săptămâni;

— cel mai frecvent și grav efect secundar este hipoglicemia. Ea se datorește unor cauze foarte numeroase cum ar fi: administrarea unei cantități mai mari de insulină decât era necesar, din cauza unei intoxicații greșite (insulina nu este necesară sau dozele fixate sunt prea mari), tehnica greșită a injecției (intravenos în loc de subcutanat), alimentație necorespunzătoare după injecție (ca timp, cantitate de glucide), un efort fizic mare care crește consumul de glucoză (când DZ este echilibrat), consumul de alcool, neadaptarea dozelor de insulină la evoluția de fiecare zi a bolii (aceasta se poate face prin autocontrolul glicemiei sau glicozuriei de către bolnav), asocierea unui antidiabetic oral eficient, etc.

Tabloul clinic al hipoglicemiei este foarte divers și nu se rezumă la tremurături, transpirații, foame accentuată; sunt posibile diplopia, parestezii peribucale, vorbire incoerentă, scăderea atenției, egitație extremă, cefalee accentuată preprandială, etc. și se poate ajunge la comă hipoglicemică (vezi diagnosticul diferențial cu coma hiperglicemică).

Tratamentul hipoglicemiei în faza sa inițală se face prin ingestia unei cantități de 200 ml sirop, limonadă cu zahăr, ceai cu zahăr sau zahăr ca atare, care se resorb repede; apoi se ingeră alimente bogate în glucide. Dacă s-a instalat coma hipoglicemică, aceasta fiind o mare urgență medicală, se va injecta intravenos glucoză hipertonă 33% — 40% — 50%, atât cât este necesar până la recăpătarea cunoștinței și apoi se vor da pe cale orală alimente care conțin glucide. Tratamentul hipoglicemiei se face imediat acolo unde s-a pus diagnosticul și este o greșeală gravă de a trimite bolnavul la o unitate spitalicească înainte de a face tratamentul corespunzător. Se poate injecta glucagon, 1 mg intravenos sau intramuscular, care se poate repeta după 10—15 minute

Scanned with OKEN Scanner

Orice hipoglicemie determină o leziune la nivelul creierului (există o relație strânsă între hipoglicemie și hipoxie), coma hipoglicemică prelungită poate determina decerebrare și moarte.

Posibilitatea apariției hipoglicemiei, la bolnavii de DZ care se tratează cu insulină sau sulfamide antidiabetice, obligă ca acești bolnavi să nu aibă profesiuni a căror exercitare le-ar pune viața în pericol (șofer, vatman, mecanic de locomotivă, pilot, lucrător pe acoperișuri și stâlpi, unele sporturi de performanță — înot în apă adâncă, alpinism, motociclism, etc.). Este necesar ca asemenea bolnavi să aibă un tichet (pe care să-l țină în buletinul de identitate), în care să se specifice că are DZ și face tratament cu insulină sau sulfamide antidiabetice.

În tabelul 7.6 sunt trecute diferitele preparate de insulină cu acțiune rapidă, cu acțiune intermediară și cu acțiune prelungită, începutul acțiunii în ore după administrarea subcutanată, maximum de acțiune, durata de acțiune și orarul eventualelor reacții hipoglicemice (care bineînțeles că trebuie evitate).

Tabel nr. 7.6

Preparate de insulină				
Preparatul de insulină	Începutul acțiunii în ore	Maximum de acțiune în ore	Durata acțiunii în ore	Orarul reacțiilor hipoglicemice
Acțiune rapidă				
Insulină cristalină	1/2	2— 4	6— 8	3—4 ore de la injecție
Actrapid, Actrapid MC *	1/2	2— 4	6— 8	
Endopancrin				
Velasulin H (Novo Nordisk)	1/2	2— 4	6— 8	
Acțiune intermediară				
Insulină Novo Somilentă MC *	1	5— 7	12—16	după amiază
Insulină Rapitard (Novo Nordisk)	1	5— 7	12—14	după amiază
Insulatard HM	1	5— 7	12—14	„
Insulină Depot	1	5— 7	12—14	„
Insulină Depot S **	1	5— 7	12—14	„
Komb Insulin	1	5— 7	12—14	„
MG Insulină	1	5— 7	12—14	„
Insulină Monotard (Novo Nordisk) MC *	2	7—15	21/2—22	la sfârșitul după-amiezii
Endopancrin Protamin cristalizată				
Mixtard HM 50/50, 40/60, 30/70, 20/80, 10/90				
Humulin N (Lilly)	2	5—15	21/2—18	
Acțiune prelungită				
Protamin-Zinc-Insulină	3—4	8—14	20—24	la sfârșitul după-amiezii

Scanned with OKEN Scanner

Endopancrin Zinc-Protamin (monopic) Endopancrin Zinc Retard	3—4	8—14	20—24	în timpul nopții înaintea micului dejun
Monotard HM (Novo Nordisk) Insulină Novo Lentă	2—3	7—12	20—24	înaintea micului dejun
Insulină Novo Lentă MC	2—3	7—12	20—24	înaintea micului dejun
Humulin Lentă (Lilly)	2—3	3—18	20—24	"
Insulină Novo Ultra lentă	2—3	12—16	24—32	"
Long Insulin	2—3	8—14	20—24	"
Humulin Ultra Lentă (Lilly)	2—3	8—14	20—24	"
Ultratard HM	2—3	8—14	20—24	"

MC * = monocomponent, S ** = schwein (porc),

Antidiabeticele orale sunt de două feluri :
— *derivați de sulfoniluree (sulfamide antidiabetice) ;*
— *derivați de biguanide.*

Ele sunt utile în DZ tip II care nu se poate echilibra cu regimul alimentar necesar și exercițiu fizic. În general, derivații de sulfoniluree se folosesc la diabeticii normoponderali și biguanidele la diabeticii obezi. Când aceste preparate nu sunt suficiente în monoterapie, se pot asocia, în dozele necesare.

Medicația orală este contraindicată în DZ tip I și în DZ tip II cu cetoză, cetoacidoză, comă hiperosmolară, intervenție chirurgicală, sarcină, infecții, leziuni hepatice și renale avansate și bineînțeles sunt contraindicate când nu sunt indicate. De multe ori, ele se indică fără a fi necesare, ceea ce este o greșeală, fiindcă de cele mai multe ori, bolnavii își neglijează regimul alimentar, pe care îl lărgesc din proprie inițiativă („mănâncă o bucată de pâine în plus sau o prăjitură și iau o pilulă în plus").

Doza necesară va fi aceea care asigură echilibrul metabolic și care diferă de la un bolnav la altul. Ritmul zilnic de administrare este în raport cu timpul de înjumătățire al preparatului respectiv.

Preparatele de sulfoniluree și-ar exercita efectul hipoglicemiant pe de o parte prin favorizarea secreției de insulină de către celulele beta, iar pe de altă parte prin creșterea numărului de receptori pentru insulină de la nivelul membranei celulelor mușchilor scheletici, țesutului adipos și ficatului (Skilmann și Feldmann).

Sulfamidele antidiabetice se împart în cele din generația I și cele din generația II (acestea au o acțiune mai puternică). Ele sunt trecute în tabelul 7.7, unde figurează denumirea comună internațională (DCI), o parte din denumirile comerciale, cantitatea de medicament pe comprimat, doza obișnuită de întreținere pentru 24 de ore și timpul de înjumătățire în ore.

În ultimii ani, se folosesc mai ales cele din generația a doua.

Pentru a aprecia dacă sulfamidele antidiabetice sunt eficiente, se poate folosi testul oral cu tolbutamid sau glibenclamid, se determină glicemia à jeun, se administrează 3 g tolbutamid (6 comprimate) sau 10—15 mg glibenclamid și se recoltează glicemia la patru ore. Dacă glicemia la 4 ore este

Scanned with OKEN Scanner

sub 120 mg%, testul este considerat pozitiv și terapia ulterioară este eficientă la 85—90% din aceste cazuri.

Sulfamide antidiabetice — *Tabel 7.7*

DCI	Denumirea comercială	Cantitatea de de medicament pe comp. (de obicei)	Doza obișnuită de întreținere pt. 24 h	Timp de 1/2
	Generația I			
Glibutamid (BZ 55)	Alentin, Antisucrin, Bucarban, Bucrol, Carbutamid, Diabetin, Glucidoral, Glucofren, Hipoglucamid, Inbuton, Invenol, Midosal, Nadisan, Orabetic, Oranil, Retarden.	0,500 g	0,5—1,5 g	45
Tolbutamid (D 860)	Arcosal, Artosin, Butamid, Diabetol, Dirastan, Dolipol, Diabuton, Glibutamid, Ipoglucon, Neobelin, Orabet, Oterben, Orinase, Oralin, Rastinon, Tolbutamid, Tulubetin, Toluvan, Tolnin, Tolbuton, Tolbet, Toluina, Tolmid, Tolgibutamid.	0,500 g	0,5 — 2 g	5
Clorpropamid (P 607)	Adiaben, Clorodiabet, Chloronase, Diabinese, Diabetabs, Diabetoral, Diabenal, Meldian, Mallinese, Oradian.	0,125—0,250 g	0,125—0,500 g	35
Gliciclamid (K 386)	Cicloral, Diaboral, Glyclamid.	0,250—0,500 g	0,25—1,5 g	35
Acetohexamid	Dymelor.	0,250—0,050 g	0,25—1,5 g	
Metahexamid (S 1600)	Isodian.	0,050 g	0,050—0,150 g	24
Fenbutamid	Diaperos.			
Glicodiazin	Diabewas, Glimidin, Gondafon, Glyconormal, Licanol, Redul.	0,500 g	0,5—2 g	4
Tolazamid	Norglycin, Tolinase, Tolanase, Tolisan.	0,100 g sau 0,500 g	0,05—0,5 g	7
	Generația II			
Glibenclamid (HB 419)	Benglamid, Daonil, Diabeta, Euglucon, Euglucon, Euclamid, Gilemal, Gelyluson, Maninil, Miglucan, Hemi-Daonil, Semi-Daonil, Semi-Euglucon, Miglucon, Azuglucon.	5 mg	2,5—15 mg	5
Gliclazid	Diamicron, Diabeton, Predian, Glimicron, Diaprel	80 mg	80—240 mg	
Glipizid	Glibenese, Minidiab.	5 mg	2,5—15 mg	3—4 (2,5—3,2)
Glibonurid	Glutril, Gluborid.	25 mg	12,5—75 mg	8
Glisopexid	Prodiaban	4 mg	2—12 mg	
Gliquidon	Glurenorm (ARDF-26)	15 mg sau 30 mg	15—180 mg	

Scanned with OKEN Scanner

La preparatele de glibenclamid, trebuie să se aibă în vedere cantitatea de substanță activă pe comprimat care poate fi de 5, 3,75, 2,5 sau 1,75 mg.

Sulfamidele antidiabetice se folosesc în doze diferite în raport cu preparatul respectiv. Ritmul zilnic de administrare este în raport cu timpul de înjumătățire (tolbutamidul sau glibenclamidul se vor da dacă este necesar de trei ori pe zi, în timp ce clorpropamidul se administrează în doză unică). Doza necesară va fi aceea cu care se obține echilibrarea DZ, dar pentru fiecare din ele există o doză maximă care nu trebuie depășită (3 g pentru tolbutamid ; 15—20 mg pentru glibenclamid, etc.). Se va începe de obicei cu o doză intermediară (1 g tolbutamid, 5 mg glibenclamid) și se va stabili doza utilă. Dacă tratamentul cu sulfamide antidiabetice în monoterapie este insuficient, se vor adăuga biguanide ; în acest caz sulfamidele antidiabetice se dau înainte de mese, iar biguanidele după mese. Sunt și autori care asociază insulina cu antidiabeticele orale.

Sulfamidele antidiabetice pot avea următoarele efecte secundare : hipoglicemie, care de multe ori este subapreciată. Ea poate fi foarte gravă, chiar mortală, îndeosebi după sulfamide antidiabetice din generația II (glibenclamid, etc.) ; tulburări digestive (plenitudine postprandială, dureri abdominale, greață, vărsături, constipație sau diaree) ; manifestări cutanate și mucoase ; icter colestatic, efect antabuz (mai ales după clorpropamid), accidente hematologice (leucopenie, agranulocitoză, aplazie medulară), efecte teratogene.

Derivații de biguanide se împart în trei clase :

— feniltilbiguanide (foarte mulți ani nu s-au folosit, dar în ultimii ani au reapărut în unele țări) ;

— dimetilbiguanide ;

— butilbiguanide.

Ultimele două clase se află în tabelul 7.8.

Tabelul 7.8

Antidiabetice orale din grupa derivaților de biguanide *

Grupa de biguanide	Denumirea comună internațională	Denumirea comercială	Cantitatea de medicament/comprimat	Doza de întreținere pentru 24 h.
Dimetil-biguanida	Metformin	Meguan, Diabex, Glucophage mite, Glucinan	0,5—0,250 g	1—1,5 g
Dimetil-biguanida retard		Glucophage retard (LA 6024)	0,850 g	1—1,5 g
Dimetil-biguanida embonat		Stagid		
Butil-biguanida	Buformin	Silubin, Buformin, Gliporal	50 mg	100—200 mg
Butil-biguanida retard		Silubin retard, Buformin retard,	100 mg	100—300 mg
Tosilat butil-biguanida		Diabiten	170 mg	100 mg

* nu s-a mai trecut fenforminul

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a acționa biguanidele, este necesară insulina endogenă sau exogenă. Ca mod de acțiune se consideră că aceasta este de tip insulinic, inhibă gliconeogeneza îndeosebi hepatică ; cresc numărul de receptori pentru insulină.

Ele sunt utile în DZ tip II cu obezitate. Doza inițială este în general de 1 g meguan sau 100 mg buformin, doza maximă fiind de 3 g pentru meguan sau 400 mg pentru buformin. Nu este corect de a se asocia între ele biguanidele sau sulfamidele antidiabetice. Poate fi însă utilă asocierea între o sulfamidă antidiabetică și o biguanidă ; în acest caz sulfamida antidiabetică se ia înainte de mese, iar biguanida după mese. Pentru obținerea unui echilibru metabolic uneori este necesară asocierea biguanidei la insulino-terapie.

Efectele secundare ale biguanidelor, dar mai ales ale meguanului, sunt cele digestive (greață, vărsături, diaree, constipație) ; acestea pot fi mai rare dacă se scade doza și dacă biguanidele se vor lua după mese, dar uneori sunt atât de accentuate, că trebuie întrerupt tratamentul. Biguanidele nu produc în general hipoglicemie. După biguanide, când indicația terapeutică este necorespunzătoare poate apărea acidoza lactică, aceasta fiind de multe ori foarte gravă, chiar mortală.

Tratamentul chirurgical nu este contraindicat de existența DZ. Este important ca DZ să fie bine echilibrat și să se urmărească intra- și postoperator evoluția tulburării metabolice și aceasta să fie corectată. În perioada intraoperatorie și postoperatorie, dacă este necesară insulină, se va folosi insulina cu acțiune rapidă, în perfuzia care se administrează pentru echilibrare hidroelectrolitică, în doze care sunt necesare și care sunt diferite de la un bolnav la altul. După vindecarea chirurgicală se va reveni la tratamentul anterior operației. În unele intervenții chirurgicale mici, care nu privesc tubul digestiv, la diabeticii neinsulinodependenți, echilibrul metabolic poate fi menținut de multe ori cu același tratament antidiabetic care precede operația.

Sarcina este posibilă la o bolnavă cu DZ și poate să decurgă în condiții asemănătoare cu aceea de la nediabetică. Microangiopatia diabetică avansată (retinopatia, nefropatia) contraindică sarcina. Medicul va discuta cu diabetica, pe larg, toate riscurile care privesc mai ales fătul (moștenirea predispoziției la DZ, riscul legat de naștere). DZ va fi echilibrat prin regim alimentar, care se va adapta la noua situație și, dacă aceasta nu este suficient, se va adăuga insulină cu acțiune rapidă, în trei injecții zilnice, dozele vor fi adaptate în evoluția sarcinii. Preparatele orale antidiabetice sunt teratogene. Evoluția sarcinii va fi controlată de internist (diabetolog) în consult cu obstetricianul, care vor stabili termenul și modul cum să se termine sarcina (cezariană sau expulzie pe cale naturală).

Perspectivele în tratamentul DZ. Există multă preocupare în această problemă. Insulina în administrare orală, inclusă în lizozomi, ar rezolva o serie de inconveniente legate de injecția zilnică. Pompa cu insulină are o serie întreagă de avantaje. Pancreasul artificial, în formă miniaturizată se lovește de obligația de a reîncărca rezervorul de insulină. Transplantul de celule beta sau de insule Langerhans ridică încă multe probleme de imunologie, legate de respingerea grefei. Folosirea unui inhibitor specific al aldozoreductazei a permis evitarea acumulării de sorbitol și fructoză deci prevenirea neuropatiei, iar un inhibitor al glucozil-transferazei reduce sinteza glicoproteinelor și evită deci apariția microangiopatiei.

Scanned with OKEN Scanner

Imunoterapia, cu ciclosporină în special, prezintă încă incertitudini și rămâne de apreciat dacă beneficiile sunt mai mari decât riscurile (Mincu).

Cetoza, cetoacidoza și coma diabetică cu cetoacidoză. Decompensarea metabolică a DZ poate ajunge la cetoză diabetică ; în această stare este crescută cetonemia și apar în urină corpii cetonici (care se pot pune în evidență și cu ajutorul micro-comprimatelor Acetotest), se constată miros de acetonă al expirului. Sunt prezente poliuria, polidipsia, astenia. Este posibil ca să nu existe alte acuze. Tratamentul cetozei diabetice constă în administrarea unei alimentații cu 250—300 g glucide, pentru 24 de ore, fără lipide și proteine și se va administra cantitatea de insulină cu acțiune rapidă necesară subcutanat în trei sau mai bine patru injecții zilnice, la 6 ore (orele 6, 12, 18, 24), de exemplu, dacă se apreciază cantitatea de insulină necesară de 60 de UI pentru 24 ore, se va împărți astfel : 20 UI la ora 6 ; 12 UI la ora 12, 16 UI la ora 18 și 12 UI la ora 24. În alimentația diabeticului cu cetoză vor fi introduse și fructe (1 kg mere), legume (in special salate), orez, griș, paste făinoase. După ce dispare cetonuria se vor introduce treptat lipide și proteine (câte 20 de g în prima zi și apoi se va crește treptat până la cantitatea necesară). În DZ tip I se va rămâne la insulină, în timp ce în DZ tip II, după excluderea cauzei care a determinat cetoza, se poate reveni la tratamentul anterior necesar echilibrării metabolice.

În cetoacidoza diabetică, înlănțuirea perturbărilor metabolice sunt cele trecute in figura 7.1 și au fost descrise la prezentarea fiziopatologiei DZ. La starea de cetoză se adaugă acum și acidoza metabolică, modificările

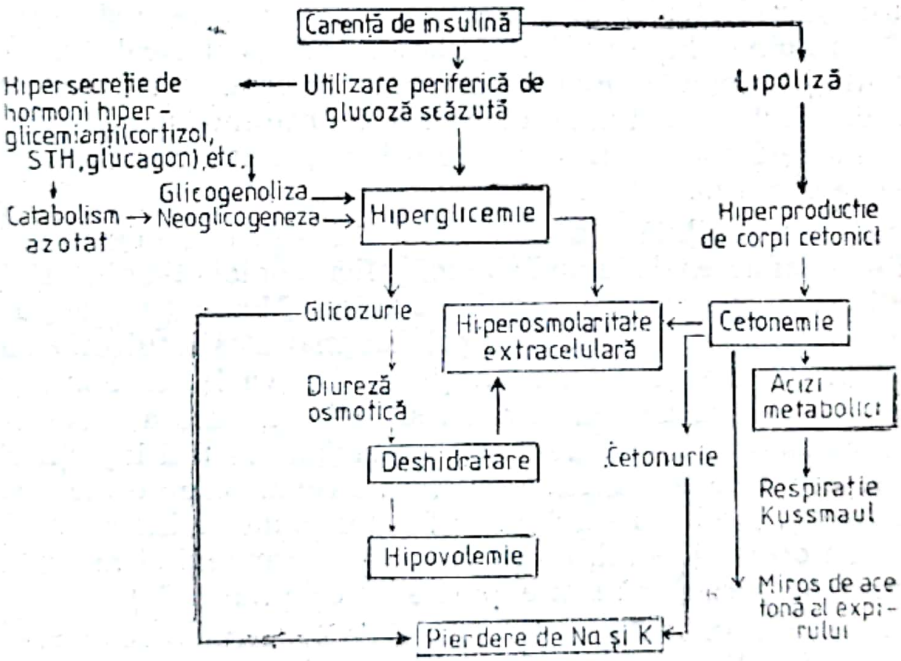


Fig. 7.1. Perturbări metabolice în cetoacidoza diabetică.

biologice sunt foarte accentuate și, la un moment dat, în timp scurt (15—30 minute) se modifică în măsură importantă și se poate ajunge la comă clinică, inițial vigilă, apoi cu trecerea timpului ajunge la comă profundă cu abolirea reflexelor osteotendinoase și a celui cornean. Glicemia poate crește la 600—800—1 000 mg%, pH-ul sangvin poate ajunge la 6,8—6,9, există leucocitoză marcată (15 000—20 000/mm^3) ; din ionograma sangvi-

Scanned with OKEN Scanner

nă de reținut mai ales valoarea K^+ (inițial crescut, dar poate fi normal sau scăzut), care va fi controlat și cu ajutorul ECG. Deficitele hidroelectrolitice nu pot fi evaluate cu precizie, dar în medie se pierd 5—8 l apă (extra- și intracelulară), aproximativ 10% din masa corporală, aproximativ 25% din cantitatea de Na^+ și Cl^- (aproximativ 600 mEq/l), 10% din K^+ (aproximativ 1 500 mEq). În plus, se pot constata modificări legate de eventuala cauză care a determinat coma hiperglicemică cu cetoacidoză (pneumonie, infarct miocardic, gangrenă, pancreatită acută, anglocolecistită, etc.).

Uneori, coma diabetică (mai ales la copii) poate apărea la diabetici care nu-și cunoșteau boala (coma inaugurală).

Starea de comă diabetică este precedată clinic de precoma diabetică în care apar tulburări digestive dominate de vărsături marcate (la un diabetic care varsă trebuie suspectată agravarea bolii și căutată cetonuria). În plus, bolnavul poate avea dureri abdominale deosebit de accentuate și care, în mod greșit, pot fi atribuite unui abdomen acut, dar de fapt este vorba de pseudo-abdomenul acut al precomei diabetice, stare în care laparatomia este inutilă și periculoasă. Ea poate fi evitată dacă se face un simplu examen de urină pentru determinarea glicozuriei și cetonuriei. În această stare, din punct de vedere biologic, modificările pot fi accentuate și tratamentul va fi cel al comei diabetice propriu-zise.

Diagnosticul diferențial se va face cu orice fel de comă, inclusiv cu cele nelegate de existența DZ.

Diagnosticul diferențial cel mai adesea trebuie făcut cu coma hipoglicemică, redat în tabelul 7.9.

Tabel 7.9

Elementele care diferențiază coma hiperglicemică de coma hipoglicemică

	Coma hiperglicemică	*Coma hipoglicemică*
perioada de instalare	12—36 ore sau mai mult	rapidă (câteva ore)
semne de deshidratare globală	prezente	absente
tensiunea arterială	de obicei scăzută	normală
pîus	tahicardie	normal
respirație	tahipnee	normală
	respirație Küssmaul	normal
mirosul expirului	de acetonă	normal
glicemia	crescută	scăzută
glicozuria	prezentă	absentă
cetonuria	prezentă	absentă

Tratamentul comei hiperglicemice cu cetoacidoză reprezintă o mare urgență. Cu cât tratamentul începe mai tardiv, cu atât prognosticul este mai grav. Coma diabetică, în serviciile de specialitate, constituie în prezent în jur de 1% din cauzele de mortalitate ale diabeticilor, în timp ce înainte de insulinoterapie era de 80%.

Tratamentul se face în spital și constă în corectarea concomitentă a :

1. hiperglicemiei cu insulină cu acțiune rapidă,
2. dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic,
3. eventualei cauze care a determinat instalarea comei.

Tratamentul comei diabetice ridică încă multe probleme în ceea ce privește dozele de insulină și modul de administrare, modul cum să se facă

Scanned with OKEN Scanner

reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică. Tratamentul efectuat de noi de-a lungul a peste 40 de ani ne-a dat rezultate foarte bune și îl prezentăm ca atare. Tratamentul se începe la locul unde s-a pus diagnosticul (la domiciliul bolnavului, la ambulanța spitalului).

La un adult se vor injecta intravenos 20—30 UI insulină cu acțiune rapidă (începe să acționeze după cinci minute, are maximul la 30 de minute și acțiunea se epuizează după 60 de minute). Dacă bolnavul nu poate fi trimis încă la spital, după o oră se vor mai da 20 UI insulină cu acțiune rapidă intravenos și doza de insulină administrată va fi specificată pe biletul de trimitere. Când tratamentul se începe în spital, după recoltarea sângelui pentru probele de laborator, se vor introduce pe același ac 20—30 UI de insulină cu acțiune rapidă și se va începe reechilibrarea hidroelectrostatică prin perfuzarea a 500 ml NaCl 9‰ în prima jumătate de oră, în care se vor introduce 20 UI cu acțiune rapidă. În următoarea jumătate de oră se vor administra 500 ml $NaHCO_3$ 14‰ la care s-au mai adăugat 20 UI insulină cu acțiune rapidă. Pentru următoarea oră se va mai administra un litru de NaCl 9‰ cu 20—30 UI insulină cu acțiune rapidă și eventual încă 250 ml $NaHCO_3$, dacă pH sangvin nu a crescut peste 7,1. Examenele de laborator ne vor da informații de modul cum să se efectueze tratamentul în continuare. În general, se va avea în vedere administrarea pentru 24 de ore a 6—8—10 litri de soluții hidroelectrolitice (atenție la valorile tensiunii arteriale și la edemul pulmonar acut). Când glicemia scade sub 300 mg%, perfuzia va continua cu glucoză 10%, la 500 ml se adaugă 20—30 UI insulină cu acțiune rapidă. Scăderea progresivă a glicemiei evită apariția edemului cerebral, care poate determina decesul bolnavului. În general, după 3—4 ore de la începutul tratamentului, starea generală a bolnavului începe să se amelioreze, dispneea Küssmaul diminuează, răspunde la întrebări. Când există o diureză corespunzătoare (când nu va urina se va introduce sondă vezicală, ceea ce este de dorit să se evite), la aproximativ trei ore de la începerea tratamentului se va da potasiu, în perfuzie, 30—40 mEq (10 ml KCl 10% = 13 mEq) în 30—60 de minute, doza necesară va fi stabilită de determinarea potasemiei și ECG. Hipokaliemia poate fi prezentă și inițial și atunci trebuie corectată. Hipokaliemia este una din cauzele de deces a acestor bolnavi. Valorile tensiunii arteriale vor indica dacă este necesară administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon.

Tratamentul cauzei care a determinat instalarea comei este deosebit de important. Se vor administra antibioticele necesare în doze suficiente (exemplu penicilină 6 milioane/24 ore, un milion la 4 ore).

Când este posibilă alimentația orală, se va suspenda perfuzia ; înainte de aceasta cu 1/2 de oră se va administra insulină cu acțiune rapidă subcutan (aproximativ 20 UI) și apoi se va continua tratamentul ca în cetoză care poate să mai persiste 24—36 ore.

Tratamentul comei diabetice este deosebit de complex, altul la fiecare diabetic în comă ; medicul trebuie să rămână în permanență lângă bolnav și, practic, în situația unui tratament corect, coma este totdeauna reversibilă, de aceea este greu de acceptat etichetarea de „comă depășită".

Coma hiperglicemică hiperosmolară fără cetoacidoză este mult mai rară. Ea apare mai ales la diabeticii în vârstă și poate fi inaugurală. Glicemia este foarte mare, 800—1 000 mg%, glicozuria prezentă, corpii cetonici absenți. Absența corpilor cetonici poate duce în eroare în ceea ce privește diagnosticul corect și este o mare greșeală să se renunțe la diagnosticul de comă diabetică pentru că lipsesc cetonuria și respirația Küs-

Scanned with OKEN Scanner

smaul (nefiind vorba de acidoză metabolică). Deshidratarea este marcată. Hiperosmolaritatea se datorește mai ales valorilor mari ale glicemiei, 100 mg% cresc osmolaritatea cu 5,5 mmol/l. Osmolaritatea sangvină depășește de obicei 350 mmol/l. Ureea poate fi în jur de 100 mg% (30 mg uree cresc osmolaritatea cu 5,5 mmol/l). Tratamentul constă în reechilibrarea hidroelectrolitică după aceleași principii ca în tratamentul comei hiperglicemice cetoacidozice, cu excepția faptului că nu se vor da soluții alcaline, dozele de insulină sunt în general mai mici, iar soluțiile administrate vor fi hipotone : NaCl 4,5‰ (la soluția de NaCl 9‰ se va adăuga o cantitate egală de apă distilată).

HIPERLIPOPROTEINEMIILE

Viorel Șerban
Dana Dabelea

Definiție

Hiperlipoproteinemiile (HLP) sunt stări patologice caracterizate prin creșterea concentrației sangvine a colesterolului și/sau a trigliceridelor, generată de accelerarea sintezei lor și/sau alterarea degradării lipoproteinelor.

Prevalența lor este diferită în funcție de zona geografică, fiind cuprinsă între 12 și 29% ; în București, după Mincu, ea este de aproximativ 14%.

Importanța HLP constă în aceea că ele constituie un important factor de risc pentru procesul de ateroscleroză, ale cărei consecințe grave sunt bine cunoscute. Astfel, s-a demonstrat faptul că nivelul sangvin crescut al colesterolului total și în special al fracțiunii LDL-colesterol (LDLc) contribuie la formarea plăcilor de aterom. Reducerea terapeutică a colesterolemiei atrage scăderea frecvenței cardiopatiei ischemice și a altor localizări ale aterosclerozei.

Lipoproteinele (LP) sunt asocieri moleculare ale lipidelor cu proteinele, constituind forma fundamentală de transport a lipidelor și a substanțelor liposolubile. Ele sunt formate dintr-un nucleu central constând din colesterol esterificat și trigliceride și un strat periferic alcătuit din apoproteine, colesterol liber și fosfolipide.

LP au fost separate pe baza mobilității lor electroforetice și prin ultracentrifugare analitică în 5 clase majore, în ordine descrescândă a densității și raportului proteine/lipide din conținutul lor (tabel nr. 7.10).

Apoproteinele sunt desemnate prin litere ale alfabetului (A, B, C, D, E) urmate de o cifră (AI, AII, ...), deoarece în interiorul aceleiași familii de apoproteine structura primară este diferită. Pentru o aceeași structură primară pot exista varietăți, izomorfe (AI1, AI2, etc.).

Ele au mai multe roluri :

— *structural* : apo B 100 este constituentul mai multor LP (VLDL, IDL, LDL) ; ea nu circulă de la o LP la alta ;

Tabel 7.10

Caracteristicile principale și compoziția LP plasmatice (după Brown)

LP	Lipide majore	Apoproteine	Densitate (g/ml)	Diametru nm	Mobilitate electroforetică
1. Chilomicroni și remnanții lor	Tg alimentare (80—90%)	AI, AII, B48, CI, CII, CIII, E (1—2%)	0,960	800—5 000	origine
2. VLDL	Tg endogene (55—65% Fosfolipide	B100, CI. CII, CIII, E, (10%)	0,960—1,006	300—500	pre-beta
3. ILD	Tg endogene (35%) Esteri de colesterol 35%)	B100, CIII, E	1,006—1,019	250—300	beta largă
4. LDL	Esteri de colesterol (40%) Fosfolipide (20%)	B100 (25%)	1,019—1,063	180—280	beta
5. HLD	Esteri de colesterol (3%) Colesterol liber (14%) Fosfolipide (22%)	AI, AII, (45—55%)	1,063—1,210	50—120	alfa

— *de recunoaștere* de către receptori specifici (de exemplu, receptorul LDL ce recunoaște toate LP care conțin apo B100 și apo E;

— *activator sau inhibitor enzimatic* de pildă, apo CII este cofactorul lipoproteinlipazei (LPL), enzimă cheie în degradarea trigliceridelor.

Metabolismul LP

Degradarea LP bogate în trigliceride (chilomicronii de proveniență alimentară și VLDL de sinteză hepatică) are loc la nivelul endoteliilor vasculare ale țesutului adipos și muscular (în special), sub acțiunea LPL. În urma acestei degradări enzimatice „resturile" (remnanții) din chilomicroni sunt îndepărtați din circulație la nivel hepatic, după fixarea pe receptori specifici ce recunosc apo E din structura lor, iar resturile din VLDL, IDL, se transformă în plasmă în LDL, principalul transportor al colesterolului. Epurarea plasmatică a acestuia are loc, în cea mai mare măsură, pe calea receptorilor LDL, specifici pentru apo B și F cale care beneficiază de o reglare a sintezei intracelulare de colesterol

Tabel 7.11

Caracteristicile şi funcţiile apoproteinelor majore (după G. Luc, Turpin, J. L. de Gennes).

Apo	Structură		% în			Nivel plasmatic normal (mg/dl)	Funcţii	Obs.
	AA	GM	VLDL	LDL	HDL			
AI	245	28300	4%	—	67%	120	— activează LCAT — structura — ligand HDL pentru receptor HDL	4—6 izomorfe AI0—AI6
B100	4536	549000	35%	90%	—	90	— structura VLDL, IDL, LDL — ligand pentru receptor LDL	
B48		246000	—	—	—	?	— structura chilomicroni	
CII	80	8837	40%	—	5,9%	4	— cofactor LPL	
E	299	38000	13%	—	—	3—7	— captarea „resturilor“	3 izomorfe E2, E3, E4

şi a penetraţiei LDL în celulă, printr-un mecanism de tip feed-back negativ. Particulele HDL sunt responsabile de captarea colesterolului tisular (inclusiv vascular) şi de transportul şi eliminarea lui hepatică. Procesul de captare al colesterolului celular de către HDL pare a implica receptori specifici pentru apoproteina AI şi AIV din structura HDL.

Lipoproteina (a), descrisă de Berg în 1963 se bucură în prezent de un mare interes datorat observării existenţei unei corelaţii directe puternice între nivelul crescut al acesteia (peste 30 mg %) şi riscul cardiopatiei ischemice. Structura LP (a) este identică cu cea a LDL, cu excepţia faptului că, în învelişul proteic conţine, pe lângă apo B100 şi apoproteina (a). Aceasta prezintă o mare asemănare structurală cu plasminogenul, fără să aibă însă şi funcţiile acestuia, explicând astfel, riscul trombotic crescut asociat nivelelor mari de LP (a).

Metode de explorare

Materialul biologic analizat este plasma sau serul recoltat la 12—4 ore după ultima masă cu lipide, la sfârşitul a cel puţin o săptămână de alimentaţie echilibrată şi fără alcool.

Un bilanț lipidic trebuie să cuprindă :

1. *Aprecierea aspectului serului* sau plasmei, după 24 de ore de conservare la 4°C ; el poate fi : clar (tipul IIa), opalescent (IIb, III), lactescent (IV), sau cu inel cremos la suprafață (cu infranatant clar în tipul I sau lactescent în tipul V).

2. *Dozarea colesterolului total (CT) și a trigliceridelor (TG),* de preferat printr-o metodă enzimatică. Cifrele normale ale CT au fost stabilite prin studii statistice de apreciere a riscului coronarian. Valorile mai mici de 200 mg% nu comportă risc, cele cuprinse între 200 și 239 mg% se însoțesc de un risc coronarian mediu, iar la valori mai mari de 240 mg%, riscul este crescut, indiferent de vârsta și sexul subiectului. Valorile normale ale TG sunt cuprinse între 50 și 150 mg%.

3. *Dozarea colesterolului din HDL (HDLc)* se realizează mai rar. La bărbat valoarea sa medie este de 40 mg%, iar la femei de 50 mg%. HDLc crește în cursul efortului fizic și a alimentației predominant vegetală de durată, iar hipertrigliceridemiile, hipercolesterolemiile familiale, fumatul insuficiența renală și diabetul zaharat induc reducerea sa. Studii statistice au arătat că bolnavii cu cardiopatie ischemică au valori scăzute ale HDLc, și invers, riscul cardiopatiei ischemice este mic la subiecții cu HDLc normal sau crescut.

4. *Colesterolul din LDL (LDLc)* poate fi calculat prin formula lui Friedewald și Fredrickson, valabilă dacă trigliceridele sunt mai mici de 500 mg%.

$$\text{LDLc} = \text{CT} - \text{HDLc} - \frac{\text{TG}}{5} \text{ mg\%}$$

LDLc este fracțiunea colesterolului total care, statistic, se află în corelație pozitivă directă cu riscul coronarian. O valoare *mai mică de 130 mg%* este considerată *normală ;* valorile cuprinse *între 130 și 159 mg%* se însoțesc de un risc coronarian *mediu* iar la cele mai mari de 160 mg% riscul este *mare.*

5. *Electroforeza lipoproteinelor* este importantă mai ales dacă serul este lactescent sau opalescent, se efectuează pe hârtie, pe gel de agaroză, și uneori pe poliacrylamidă. Această metodă evidențiază patru fracțiuni majore :

— alfa lipoproteine (migrează între albumine și globuline) ;
— prebeta lipoproteine (la nivelul alfa$_2$ globulinelor) ;
— beta lipoproteine (la nivelul beta globulinelor) ;
— chilomicronii (care nu migrează de la locul de start).

Prin combinarea electroforezei în poliacrylamid cu cea efectuată pe medii clasice (hârtie, gel de agaroză), pot fi diagnosticate peste 90% din HLP de tip III prin aceea că pe hârtie sau agaroză se evidențiază o bandă beta largă iar în gel de poliacrylamidă apare o bandă pre beta, locul de migrare beta fiind liber.

6. *Ultracentrifugarea* (separatorie, preparativă) permite separarea lipoproteinelor în patru clase majore, în funcție de densitatea lor : chilomicronii, VLDL (very low density lipoprotein) ; LDL (low density lipoprotein) și HDL (high density lipoprotein). *Ultracentrifugarea analitică* permite obținerea unor informații complete asupra compoziției fiecărei clase, datorită ei fiind posibilă și descrierea unei a cincea clase de LP denumită IDL (intermediate density lipoprotein).

Scanned with OKEN Scanner

7. *Dozarea apoproteinelor.* Din punct de vedere practic, în majoritatea cazurilor sunt importante două apoproteine: apo B100, a cărei valoare normală trebuie să fie mai mică de 130 mg% și care se află într-o corelație pozitivă directă cu LDLc, și apo AI care, în mod normal, trebuie să prezinte o valoare mai mare de 120 mg%. Ea corelează pozitiv cu HDLc.

8. Rapoartele ① $\frac{\text{LDLc}}{\text{HDLc}}$ și ② $\frac{\text{CT}}{\text{HDLc}}$ reprezintă *indicii de aterogenitate* fiindcă au importanță practică în aprecierea riscului aterogen. În mod obișnuit primul raport este egal cu aproximativ 3,55 la bărbat și 3,22 la femeie, iar cel de-al doilea cu 4,5 (riscul standard); cu cât valorile sunt mai mari, riscul aterosclerozei crește. Mai recent s-a demonstrat că raportul ③ $\frac{\text{apo B100}}{\text{apo A I}}$ este un indice aterogen și mai fidel. O valoare mai mică sau egală cu 1 este normală.

În practică sunt suficiente: aprecierea serului, dozarea colesterolului total și a trigliceridelor; dacă se poate doza, cel puțin la persoane predispuse genetic spre cardiopatie ischemică, HDLc, aceasta ar fi foarte bine, fiindcă s-ar putea calcula LDLc și indicii de aterogenitate, având astfel o idee mai fidelă despre riscul coronarian al persoanei în cauză.

Clasificarea HLP

a. *Din punct de vedere clinico-biologic*, aceste stări patologice sunt sistematizate în cinci tipuri: I, II (a și b), III, IV și V, adoptate de OMS după propunerea lui Fredrickson (tabel 7.12).

b. *Din punct de vedere etiologic* toate tipurile pot recunoaște cel mai frecvent o natură *primară* (genetică), și mai rar una *secundară*.

O altă clasificare este aceea a lui De Gennes (1971), care se referă la *HLP familiale* (tabel 7.13).

Diagnosticul HLP

Diagnosticul HLP parcurge etape succesive: diagnosticul de HLP, precizarea tipului și etiologiei.

Diagnosticul pozitiv de HLP se bazează în special pe aprecierea aspectului serului și pe determinarea colesterolemiei și a trigliceridemiei, efectuată într-una din următoarele circumstanțe: a) datorită apariției unor semne clinice de HLP (xantomatoză, xantelasme, arc cornean etc.); b) cu ocazia cercetărilor factorilor de risc ai cardiopatiei ischemice sau ai altor localizări ale aterosclerozei; c) întâmplător, în majoritatea cazurilor, cu ocazia unor investigații biologice pentru alte afecțiuni; d) depistarea activă (rareori), la membrii familiilor pacientilor cu HLP sau cu morți subite; aceasta ar trebui practicată chiar din sângele cordonului ombilical al nou născutului.

Diagnosticul pozitiv implică și precizarea tipului de HLP, în funcție de caracterele clinice și de laborator (tabelul 7.13).

Tipul I poate fi primar (boala Bürger-Grütz) sau secundară. Se datorează deficitului familial de LPL sau de apoproteină CII. Afecțiunea este foarte rară, fiind descrisă mai puțin de 100 de cazuri până în prezent în întreaga lume. Se manifestă prin episoade dureroase ab-

Tabel 7.12

Principalele caractere clinice şi biologice ale HLP

Tipul	I	IIa	IIb	III	IV	V
Colesterol	(+)	+++	+++	++	+	+
Trigliceride	+++	N	+	++	+++	+++
Electroforeză	Chilo	Beta	beta + pre beta	Beta largă	Pre beta	Chilo+Pre beta
Ultracentrifugare	Chilo	LDL	LDL, VLDL	IDL	VLDL	Chilo+VLDL
Aspectul serului la 24 h	Strat cremos. Infranatant clar	clar	opalescent (clar)	opalescent	lactescent	Strat cremos. Infranatant opalescent
Scăderea toleranţei la glucoză	—	—	—	+	+	+
Dureri abdominale	+	—	—	—	+	+
Pancreatită	+	—	—	—	+	+
Xantoame : a) eruptive	+	—	—	—	+	+
b) tuberoase	—	+	+	—	—	—
Arc cornean	—	++	++	+	+	—
Risc aterogen	—	+++	+++	++	+	(+)
Influenţe dietetice nefavorabile	lipide alcool +++	lipide +	lipide alcool +	lipide alcool +	glucide +++ alcool +	lipide +++ glucide +++ alcool +
Transmitere	Recesiv	Dominant	Dominant	Recesiv	Dominant	Recesiv

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 7.13

Clasificarea HLP familiale (De Gennes)

Clasificare OMS	Criterii electroforetice	Clasificare De Gennes
		A. *Hipercolesterolemii esențiale* $\frac{CT}{TG} \geqslant 2,5$
Tip IIa	Ser clar Tip IIa	1. *Forma monstruoasă* cutaneo-tendinoasă de xantomatoză familială 2. *Forma majoră :* xantomatoza tendinoasă familială 3. *Forma minimă* de expresie pur biologică și ocazional cardiovasculară
		B. *Hipertrigliceridemii majore* $\frac{TG}{CT} \geqslant 2,5$
Tip I, IV, V	Ser lactescent Tip I (sau V) Tip IV (sau V)	1. *Hipertrigliceridemie exogenă dependentă de grăsimi* 2. *Hipertrigliceridemie endogenă ne-dependentă de grăsimi* a. glucidodependentă b. etanoldependentă c. legată de alți factori (obezitate)
	Tip V	3. *Hipertrigliceridemie exogenă și endogenă*
		C. *Hiperlipidemii mixte* $\frac{CT}{TG}$ sau $\frac{TG}{CT} \geqslant 2,5$
Tip IIb (sau III)	Ser opalescent Tip II + IV (sau III)	1. *Forma majoră* cu sau fără xantomatoză tuberoasă pură 2. *Forma minoră* cu expresie permanentă pur biologică și ocazional cardiovasculară

dominale, recurente, datorate creșterii marcate a chilomicronilor. Mecanismul acestora nu este cert, fiind incriminate pancreatita acută, distensia hepatică și splenică bruscă sau obstrucția canalului toracic prin chilomicroni. La homozigoți ele apar imediat după naștere, odată cu introducerea în alimentație a lipidelor (lapte integral). Uneori sunt prezente xantoame eruptive și lipemia retinalis.

Tipul IIa este primar în marea majoritate a cazurilor (hipercolesterolemia esențială). Formele familiale se caracterizează prin mutații ale genei răspunzătoare de sinteza receptorilor LDL, a căror lipsă determină rămânerea colesterolului în afara celulelor, având drept consecință apariția la descendenții ce moștenesc această genă, a aterosclerozei precoce și severă. La homozigoți infarctul miocardic se produce înaintea vârstei de 20 de ani, iar la heterozigoți în jurul celei de 40 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Mai apar depuneri de colesterol sub formă de xantoame tendinoase, tuberoase, xantelasme, arc cornean, precum și atacuri recurente de poliartrită și tenosinovită, în vecinătatea xantoamelor. Frecvența formelor homozigote este mică (1 caz la 1 milion), iar a celor heterozigote este cea mai mare (1/500).

Tipul IIb este prezent la 0,5% din populație. Forma primară familială este denumită *HLP familială combinată.* Defectul genetic nu este precis cunoscut; se pare că este vorba despre o sinteză hepatică crescută de apo Bloo. La o treime din cei care moștenesc această tară, tipul clinico-biologic este IIa, la o treime IIb, iar la restul tipul IV. Chiar la același individ se pot întâlni tipuri variate în momente diferite, în funcție de influența factorilor de mediu, de dietă. Riscul major al acestei boli este de asemenea, ateroscleroza prematură.

Tipul III este rar (un caz la 1 milion) și, în marea majoritate a cazurilor, primar. Se mai numește *disbetalipoproteinemie* sau boala palmelor galbene, aspect conferit de xantomatoza palmo-digitală. Defectul genetic constă în moștenirea unei apo E anormale, care nu mai este recunoscută de receptorii specifici hepatici. Manifestările clinice apar doar în formele homozigote și numai în situația în care, la moștenirea genetică se adaugă influența a diferiți factori asociați (diabetul zaharat, obezitatea, supraalimentația). Ateroscleroza precoce este frecventă.

Tipul IV este destul de frecvent (0,2—0,3%); când este primar poartă denumirea de *hipertrigliceridemie endogenă familială* (defect genetic necunoscut). Adesea este și secundar *carbohidrat-indus*, fiind cea mai frecventă anomalie lipidică asociată diabetului zaharat. De asemenea există deseori situații în care, la anomalia genetică se adaugă influența unor factori asociați ca: obezitatea, alimentația hiperglucidică, etilismul, anticoncepționalele estrogenice.

Tipul V este rar (un caz la 1 milion) și poartă denumirea de *hipertrigliceridemie familială endo și exogenă.* Defectul genetic nu este precis cunoscut, iar simptomatologia este asemănătoare tipului I. Manifestările aterosclerotice pot exista dar sunt mai rare decât în tipurile II, III și IV. Apariția semnelor clinice și biologice este atât glucido-dependentă (ca în tipul IV) cât și lipidodependență (ca în tipul I).

Deși dificilă, *stabilirea etiologiei HLP* este obligatorie pentru diagnosticul complet al HLP.

În categoria HLP primare intră cazurile cu determinism genetic sigur (familiale).

În cadrul HLP secundare sunt cuprinse acele situații în care tabloul clinic este dominat de boala de bază iar tratamentul acesteia determină neta ameliorare sau dispariția tulburărilor lipidice. Ca exemplu se pot aminti HLP din hipotiroidism, sindrom Cushing, sindrom nefrotic, colestaze, lupus eritematos sistemic, disglobulinemii, mielom multiplu etc. Există însă o multitudine de afecțiuni și stări a căror relație cu HLP este greu de clarificat. Astfel, HLP din obezitate, diabet zaharat, excese alimentare, etilism, după administrarea cronică de medicamente din grupul tiazidicelor, betablocantelor, corticoizilor, anticoncepționalelor orale, sunt considerate în general primare, manifestările clinico-biologice fiind doar favorizate de asocierea cu aceste stări.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Date fiind riscurile HLP, se impune un tratament corect al acestora, deocamdată destul de dificil de realizat.

Scopul terapiei constă în obținerea unor valori normale ale parametrilor metabolismului lipidic, pe durata întregii vieți.

Arsenalul terapeutic cuprinde : regimul alimentar și exercițiul fizic, medicația hipoglicemiantă și tratamentul chirurgical.

Strategia terapeutică în HLP constă în prescrierea unei alimentații adecvate pe o perioadă de 3 luni, după care, dacă nu se obține normalizarea tabloului lipidic, se introduce medicația hipolipemiantă. De la această regulă fac excepție subiecții cu risc aterogen crescut la care este recomandată administrarea medicației hipolipemiante, alături de dietă, de la diagnosticul bolii. Starea de risc crescut este conferită de următoarele caracteristici : a) prezența unor valori ale LDLc mai mari de 190 mg% ; b) cifre cuprinse între 160 și 190 mg % la care se asociază cardiopatia ischemică documentată sau cel puțin doi factori de risc aterogen din următorii : sex masculin, fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate gradul III, boală cerebro-vasculară sau arteriopatie, HDLc mai mic de 35 mg%, antecedente eredocolaterale de cardiopatie ischemică prematură.

Pentru obținerea unor rezultate eficiente este necesar ca tratamentul să fie precoce instituit, corect indicat, riguros respectat și să dureze întreaga viață.

Alimentația este o măsură terapeutică importantă în tratamentul HLP și se bazează pe câteva reguli principale (tabel 7.14).

Tabel 7.14

Regimul alimentar în HLP

Aport	I	II a	II b	III	IV	V
Caloric		Adecvat greutății corporale (hipocaloric la obezi)				
Lipide	<30 g/zi	25-30 % din rația calorică				
Lipide nesaturate	—	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3
Colesterol	—	<300 mg/zi	<300 mg/zi	<300 mg/zi	<500 mg/zi	<500 mg/zi
Glucide	N	N	N	50 %	50 %	50 %
Proteine		Normoproteic				
Alcool	Exclus	Redus	Redus	Exclus	Exclus	Exclus

Medicația hipolipemiantă constituie un mijloc important al terapiei. Principalele medicamente folosite în prezent, efectele terapeutice, dozele zilnice, indicațiile și efectele adverse ale acestora sunt redate în tabelul 7.15.

1. *Rezine chelatoare de acizi biliari* (colestriamină, colestipol, etc.) acționează prin inhibiția reabsorbției intestinale a colesterolului.

2. *Fibrații* (Clofibrat, Bezafibrat, Etofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil) scad sinteza hepatică a VLDL și cresc excreția biliară a colesterolului.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 7.15

Medicația hipolipemiantă

Clase	Efecte terapeutice		Doză zilnică	Tipul HLP	Efecte secundare
	CT	TG			
1. *Rășini chelatoare de acizi biliari*					
Colestiramină (pachete 4 g)	↓↓↓	↑	12-36 g	II a, II b,	toleranță digestivă redusă
Colestipol (plicuri 4 g)	↓↓↓	↑	10 g	II a, II b,	„
2. *Fibrații*					
Etofibrat (Lipo Merz cp. 500 mg)	↓	↓↓	500 mg-1 g	IV, II b, III, V,	—
Bezafibrat (Bezalip, Cedur) cp., 200 mg	↓	↓↓↓	600 mg	„	—
Fenofibrat (Lipanthyl cp. 100 mg)	↓↓	↓↓↓	300-400 mg	„	—
Gemfibrozil (Gevilon. cp. 600 mg)	↓	↓↓↓	600 mg	„	—
3. *Acid nicotinic*					
Acid nicotinic (Nyacin, cp. 100 mg)	↓↓	↓↓	1-2 g	II b, II a, III, IV,	— flush, prurit, insomnii, ulcer. — scade toleranța la glucoză
Acipimox (Olbetam, cp. 250 mg)	↓	↓↓	500 mg	„	—
4. *D-Tiroxina*					
(Debretol, cp. 2 mg)	↓	↓	2-8 mg progresiv	II a,	— cresc consumul de oxigen
5. *Probucol*					
(Lurselle, cp. 250 mg)	↓	—	500 mg	II b, II a, III, IV,	—
6. *Inhibitorii HMG-CoA reductazei*					
Lovastatină (Mevacor, cp. 20 mg)	↓↓↓	↓	20-80 mg	II a, II b,	—
Simvastatină (Zocor, cp. 10 mg și 20 mg)	↓↓↓	↓	10-40 mg	„	—
Pravastatină (Elisor) cp. 10. 20 mg	↓↓↓	↓	10-40 mg	„	—

Scanned with OKEN Scanner

3. *Acidul nicotinic și derivații săi* reduc sinteza VLDL și conversia acestora în LDL.

4. *Derivații dextrogiri ai hormonilor tiroidieni* (D-tiroxina) produc mai ales scăderea trigliceridelor și mai puțin a colesterolului.

5. *Derivații sulfurați* (Probucol, Tiadenol), acționează în special asupra colesterolului.

6. *Inhibitorii de hidroximetil-glutaril-coenzima A-reductază* (HMG-CoA-reductază) (Simvastatină, Lovastatină, Pravastatină) scad sinteza de novo a colesterolului, inhibând HMG-CoA-reductaza. Reprezintă astăzi mijlocul terapeutic de bază al hipercolesterolemiilor.

7. *Heparina*, folosită în tratamentul HLP de tip I și V, activează LPL și se administrează sub forma *calciparinei* (o fiolă = 25 000 U), subcutanat, 2—3 fiole/săptămână.

Tratamentul chirurgical se referă la by-passul jejuno-ileal, cu scopul eliminării din circuit a celei mai mari părți din intestinul subțire, ceea ce atrage reducerea absorbției lipidelor. Este indicat în tipul II a homozigot dar se practică rar, efectele secundare fiind importante. O metodă utilizată astăzi în toate centrele de lipidologie este plasmafereza sau LDL-afereza, care realizează scăderea importantă (până la 70 %) a LDLc, fără să reducă HDLc. Metoda este rezervată, de asemenea, formelor homozigote de hipercolesterolemie familială.

HIPERURICEMIILE

Gabriela Negrișanu

Definiție

Hiperuricemia (HU) este datorată unei perturbări a metabolismului purinelor, care are drept consecință creșterea concentrației sangvine a acidului uric peste valorile normale.

Frecvența HU este mult mai mare decât aceea cunoscută, deoarece boala are o perioadă lungă asimptomatică, în plus chiar manifestările articulare și periarticulare sunt confundate de mai multe ori cu afecțiunile reumatismale.

HU face parte din „factorii de risc" vascular, fiind asociată deseori cu hiperlipoproteinemia, diabetul zaharat, obezitatea, hipertensiune arterială. HU are o frecvență de aproximativ 7 % la populația generală (Mincu).

De multe ori HU se confundă cu guta, de aceea este necesar să precizăm că nu orice HU înseamnă gută, fiindcă există HU fără gută. Guta reprezintă manifestarea clinică a hiperuricemiei, HU fiind o noțiune biologică.

Clasificare

HU poate fi primară sau secundară (tab. 7.16). HU primară este o eroare metabolico-enzimatică genetică a metabolismului purinelor și

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 7.16

Clasificarea hiperuricemiei (după Wingaarden modificat)

Tipul de HU	Perturbări metabolice	Deficit	Genetică
HU primară a adultului a. Cu excreţie normală de acid uric (75-80 % din gutele primare)	Producţie excesivă de acid uric. Excreţie urinară de acid uric scăzut. Asocierea celor două mecanisme.	Nedefinit	Ereditate multifactorială. Forme autozomale dominante
b. Cu excreţie excesivă de acid uric (20-25 % din gutele primare)	Producţie excesivă de acid uric.	HGPT (hipoxantinfosforibozil-transferază) activitate normală sau redusă.	Legată de sex
		Glutamin PRPP aminotransferază rezistenţă la feedback rară. Alte determinări.	Necunoscute
HU primară la copil a. Sindrom Lesch-Nyhan (encefalopatie cu automutilare)	Producţie excesivă de acid uric.	HGPT (insuficientă sau absentă).	Legată de sex.
b. Maladia von Gierke (hiperuricemie cu glicogenoza tip I)	Producţie excesivă de acid uric asociată cu o diminuare de excreţie, depozite excesive de glicogen, lipide, hipoglicemie.	Glucozo — 6 — fosfatază (insuficientă sau absentă).	Autosomal recesiv
HU secundară — Hemopatii (sindroame mieloproliferative, poliglobulie, anemie hemolitică)	Producţie excesivă de acid uric.	Accelerarea turnoverului acizilor nucleici.	
— Nefropatii cronice	Diminuarea excreţiei de acid uric.	Reducerea masei funcţionale renale.	
— Hipertensiune arterială severă	Excreţie urinară de acid uric diminuată.	Hiperlactacidemia suprimă excreţia tubulară de urati.	
— Medicamente hiperuricemiante (antimitotice, androgeni saluretici, radioterapie)	Excreţie urinară de acid uric crescută.	Suprimarea excreţiei de urati prin medicamente sau metabolitii lor.	

Scanned with OKEN Scanner

Tipul de HU	Perturbări metabolice	Deficit specific	Genetică
— Postul prelungit în tratamentul obezității	Excreție urinară de acid uric diminuată.	Suprimarea excreției tubulare de urați prin acid betahidroxibutiric și alți corpi cetonici.	
— Sau regim hiperproteic			
— Alte afecțiuni (B. Cushing, hiperparatiroidism, sarcoidoza, psoriazis, etc.).			

reprezintă 90—95 % din cazuri, fiind mai frecventă la bărbați (raport 9/1). Diagnosticul de HU primară impune investigarea rudelor de sânge.

La copii, HU este rară, se manifestă ca sindrom Lesch-Nyhan (hiperuricemie asociată cu encefalopatie și automutilare) sau boala von Gierke (hiperuricemie cu glicogenoză tip I).

HU secundară apare în cursul evoluției unor boli sau poate fi iatrogenă. Reprezintă 5—10 % din toate cazurile, mai frecvent după vârsta de 50 ani.

Patogenie

Uricemia normală este între 3—7 mg% la bărbați și între 3—6 mg % la femei. Uricuria este între 500—800 mg/24 ore când regimul alimentar este normal; 200 mg acid uric se elimină zilnic pe cale intestinală. Clearance-ul acidului uric este de 10 ml/min, poolul miscibil de 1 200 mg, iar turnover-ul de 700 mg pe zi. În plasmă, acidul uric este în stare de urat de sodiu.

Acidul uric provine totdeauna din purine prin intermediul xantinei care este oxidată în acid uric prin xantinoxidază. HU se datorește sintezei excesive de acid uric sau eliminării urinare scăzute a acestuia, alteori aceste două aspecte pot coexista.

Hiperproducția de acid uric poate fi datorată (Lubetzki):

— unui exces alimentar de purine (de fapt cauza revelatoare și nu determinantă);

— unui exces al catabolismului celular ca de exemplu în hemopatii, mai ales când sunt tratate cu citostatice;

— creșterii sintezei endogene a purinelor.

Eliminarea scăzută a acidului uric este datorată, în majoritatea cazurilor, unei insuficiențe a funcției renale.

În HU primară există o predispoziție ereditară poligenică, pe care factorii de mediu o pot aduce pe plan biologic și clinic.

Diagnostic

— *Diagnostic pozitiv.* Istoria naturală a HU evoluează în trei stadii (după Wyngaarden):

1. hiperuricemie latentă ;
2. artrită gutoasă acută ;
3. guta cronică.

1. *Hiperuricemia latentă* fără simptomatologie clinică, descoperită întâmplător prin investigații de laborator, care evidențiază o creștere a acidului uric sangvin. Descoperirea în acest stadiu permite luarea unor măsuri terapeutice (igieno-dietetice uneori medicamentoase), care pot preveni apariția gutei.

2. *Artrita gutoasă acută*. Atacul acut de gută apare de obicei după vârsta de 40 ani și interesează în 50 % din cazuri articulația metatarsofalangiană a halucelui unilateral, dar artrita gutoasă se poate localiza la orice articulație.

• Atacul acut poate fi precedat de prodroame : agitație, insomnie, nervozitate, constipație, epigastralgii, colici renale cu eliminare de urați.

• Debutul este brusc, de obicei nocturn, cu o durere vie a articulației interesate. La examenul local se observă semnele inflamației — tumefacție, eritem, creșterea temperaturii locale. Examenele de laborator evidențiază, dar aceasta nu este obligatoriu, o hipertensiune, VSH crescut, hiperleucocitoză cu polinucleoză. Examenul de certitudine pentru diagnostic îl reprezintă identificarea cristalelor de urat monosodic în lichidul sinovial al articulației afectate. Durerea poate ceda spontan după 7—8 zile.

• Criza acută de gută poate reapare după un timp variabil de luni sau ani, ca apoi să fie din ce în ce mai frecventă, uneori poliarticulară.

În criza de gută are loc fagocitoza microcristalelor de urați de către polinucleare, aceasta antrenează secreția de enzime lizozomale răspunzătoare de fenomenele inflamatorii.

• Factorii declanșanți ai atacului de gută sunt : microtraumatisme articulare, abuzuri alimentare cu carne, viscere, vânat, scrumbii, alcool, grăsimi animale, stressuri psihice, mersul obositor, diverse medicamente (ACTH, antibiotice, saluretice), infecții.

3. *Guta cronică* se caracterizează prin prezența tofilor gutoși, a artropatiei gutoase cronice, litiazei urice, nefropatiei gutoase.

a) Tofii gutoși iau naștere prin depunerea uraților de sodiu în țesutul mezenchimal. Se localizează sub tegumente, dar cel mai des la nivel articular și periarticular (cartilaje, epifize osoase, sinoviale și structuri periarticulare). Tofii gutoși cresc în dimensiuni și pot determina deformări articulare, anchiloze. Ei pot ulcera.

b) Artropatia gutoasă cronică apare după un timp îndelungat de evoluție a bolii. Anatomic se constată asocierea depozitelor de urați de sodiu și alterări ale structurilor articulare (Lubetzki).

La nivelul articulațiilor afectate apar dureri, anchiloză, uneori distrucția osoasă, deformări datorită tofilor subcutanați. Examenul radiologic al articulației evidențiază ancoșe, geode, lacune osoase care corespund tofilor.

c) Litiaza urică apare la aproximativ 25 % din subiecții cu gută articulară, o treime din cazuri au hiperuricurie, peste 800 mg/24 h și o urină acidă (pH sub 5,5), ceea ce favorizează precipitarea acidului uric. Este necesar ca în prezența unei litiaze renale să se precizeze compoziția calculilor.

Scanned with OKEN Scanner

d. Nefropatia gutoasă se poate manifesta ca nefropatie uratică acută când apare obstrucție tubulară acută sau subacută (tratament cu citostatice), sau ca nefropatie interstițială gutoasă secundară precipitațiilor uratice în tubii colectori și în țesutul interstițial al medularei profunde.

Nefropatia gutoasă se caracterizează prin dureri lombare, proteinurie, hematurie, leucociturie, cilindrurie, eliminare crescută de cristale de urați, uneori hipertensiune arterială, evoluând spre insuficiență renală cronică progresivă.

Diagnostic diferențial se face cu: reumatism articular acut, poliartrită reumatoidă, artrită traumatică, artrită supurată, tendinită, bursită, sindrom Reiter la bărbați, pseudogută (chondrocalcinoză).

Tratament

Tratamentul hiperuricemiei este de dorit să înceapă în stadiul de HU latentă, să prevină depozitele de urați, apariția tofilor, prin scăderea uricemiei să prevină precipitarea cristalelor de urați în parenchimul renal sau în căile urinare.

Tratamentul este totdeauna igieno-dietetic și medicamentos, când uricemia este peste 8 mg %, tratamentul este eficient când uricemia scade sub 6 mg %.

1) Tratamentul este indefinit și constă într-o alimentație rațională, hipocalorică la obezi, ușor hipoproteică (1 g proteine/kilocorp/zi). Se vor reduce alimentele care au un conținut bogat în purine (carne roșie, viscere, creier, scrumbii, heringi, sardele, spanac, cacao, ciocolată), regimul trebuie să fie alcalinizat, predominant lacto-fructo-vegetarian. Pentru a se obține un pH urinar între 6,2—7, când regimul alimentar nu este suficient, se va alcaliniza urina administrând zilnic 3—5 g de bicarbonat de sodiu. Aportul de lichide va fi de 2—3 l pe zi. Apele minerale indicate sunt: Căciulata, Biborțeni, Borsec, Buziaș, Olănești, Călimănești.

2) *Tratamentul medicamentos* se face în atacul acut de gută, în hiperuricemia latentă peste 8 mg % și în guta cronică.

În *criza acută* de gută se utilizează: Colchicina (comprimate de 0,5 mg sau 1 mg); antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și glucocorticoizi (sau ACTH). Colchicina este medicamentul de elecție în atacul acut de gută; schema terapeutică pe care o recomandăm este următoarea: inițial o doză de 0,5 mg până la 1,5 mg și apoi 1 mg din două în două ore, până la doza totală de 4 mg (maximum 8 mg) în prima zi în funcție de toleranță. În a doua zi — 3 mg, în a treia și a patra zi — 2 mg, apoi 1 mg pe zi 2—3 săptămâni, după care se pot asocia uricofrenatoare și/sau uricoeliminatoare, timp de 1 lună concomitent cu 1 mg de Colchicină.

În multe cazuri apar tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, diaree) după administrarea Colchicinei. În caz de intoleranță la Colchicină se va utiliza Indometacin 50 mg inițial până la 150 mg pe zi. Alte antiinflamatoare nesteroidiene utilizate sunt Fenilbutazona, Naproxen, Ibuprofen.

Dacă Colchicina și antiinflamatoarele nesteroidiene sunt contraindicate sau ineficiente se apelează la glucocorticoizi intraarticular Triamcinolon sau ACTH 40—80 mg pe zi pe cale intravenoasă sau intramus-

Scanned with OKEN Scanner

culară (se evită calea de administrare parenterală din cauza fenomenelor de rebound). Pe lângă tratamentul medicamentos, repaus la pat în faza acută și imobilizarea articulației.

Tratamentul medicamentos al hiperuricemiei între crize și în guta cronică urmărește :

a. inhibarea sintezei de acid uric prin uricofrenatoare și/sau
b. eliminarea crescută de urați prin uricoeliminatoare ;
c. uricoliza.

a. Inhibitorii biosintezei acidului uric inhibă acțiunea unor enzime cheie în purinosinteză scăzând uricemia și uricuria. Această medicație este reprezentată de alopurinol, oxipurinol, tiopurinol și acid orotic. Alopurinolul (Milurit, Zyloric, Antigut) comprimate de 100 mg. Există și preparate retard de 300 mg, Zyloric 300. Se administrează 200—400 mg după mese, doza de întreținere este de 200 mg ; tratamentul durează toată viața. Se poate da și când există insuficiență renală și când medicația uricoeliminatoare este contraindicată.

b. Medicația uricoeliminatoare este reprezentată de Probenecid (Benemid), Benziodaronă (Amplivix), Sulfinpirazonă (Anturan), Benzobromaronă (Desuric).

Medicamentele uricoeliminatoare inhibă absorbția uratului de sodiu la nivelul tubului renal proximal, scăzând uricemia. Probenecidul (Benemid) comprimate a 500 mg se administrează 1—2 g/zi (2—4 cp/zi), poate da reacții adverse (grețuri, vomismente, erupții cutanate).

Benziodarona (Amplivix), comprimate a 100 mg și fiole a 150 mg se administrează 100—200 mg/zi. Sulfinpirazona (Anturan), comprimate a 100 mg. doza zilnică 200—600 mg/zi, are și acțiune antiagregantă plachetară, previne infarctul miocardic acut.

c. Medicația uricolitică acționează degradând acidul uric înainte de a traversa rinichiul. Uricaza se folosește în insuficiența renală acută cu HU severă, sub formă de injecții intramusculare de 1 000 u/zi.

Schematic, uricofrenatoarele vor fi preferate în colica renală cu litiaza renală urică, insuficiența renală avansată, uricurie mai mare de 700 mg/24 h, iar uricoeliminatoarele se indică în absența colicilor renale și în cazuri de HU cu uricurie mai mică de 700 mg/24 h.

OBEZITATEA

Viorel Șerban
Romulus Timar

Obezitatea reprezintă o problemă prioritară a asistenței medicale datorită prevalenței crescute, complicațiilor multiple care o însoțesc, dificultăților întâmpinate în tratarea ei.

Cuvântul „obezitate" provine din verbul latin „obedo-obedere" sinonim cu „a mânca în exces", „a mânca mult și lacom", obezitatea fiind consecința unui astfel de mod de alimentație.

Scanned with OKEN Scanner

Definiție

Obezitatea poate fi definită astfel : creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos.

Masa țesutului adipos poate fi estimată prin densimetrie sau prin tehnici de diluție izotopică, dar aceste metode sunt utilizate doar în unele cercetări de laborator.

Deși inspecția pacientului poate estima cu destulă acuratețe gradul de obezitate, în practica medicală curentă se utilizează metode mai obiective și anume : greutatea individului se compară cu valorile greutății ideale cuprinse în :

a) tabelele greutății medii pe înălțime și vârstă ;

b) tabelele de greutate ideală pentru înălțime asociată cu cea mai scăzută mortalitate ;

c) indici derivați din înălțime și greutate, cel mai utilizat fiind indicele masei corporale (IMC) care este raportul între greutatea actuală (kg) și talia la pătrat.

$$IMC = \frac{GA}{T^2}$$

GA = greutatea actuală (kg),
T = talie (m)

Stabilirea greutății ideale se poate face și utilizând mai multe formule :

Formula Broca : $Gi = T - 100$

Gi = greutatea ideală (kg)
T = talia (cm)

la femei se scad 4—5 kg.

Formula Lorentz : $Gi = (T - 100) - \frac{T - 150}{4}$ la bărbați,

$Gi = (T - 100) - \frac{T - 150}{2}$ la femei.

Formula utilizată de Asigurările Metropolitane din New York :

$$Gi = 50 + 0{,}75\ (T - 150) + \frac{V - 20}{4}$$

Gi = greutatea ideală (kg)
T = talia (cm)
V = vârsta (ani)

la femei rezultatul se înmulțește cu 0,9.

Alte formule utilizate :

$Gi = T^2 \times 22{,}9$ la bărbați
$Gi = T^2 \times 22{,}6$ la femei

Gi = greutatea ideală (kg)
T = talia (cm)

În funcție de indicele masei corporale, obezitatea se clasifică în :

— Gradul I : IMC = 25 — 29,9
— Gradul II : IMC = 30 — 40
— Gradul III : IMC = peste 40

Într-o altă viziune, obez este doar acel individ, care la aceeași talie, sex și vârstă are o medie de viață mai scăzută, sau acela care prin scăderea greutății își ameliorează starea de sănătate. Obezitatea se înso-

Scanned with OKEN Scanner

țește de scurtarea duratei de viață, care este cu atât mai importantă cu cât excesul ponderal este mai mare.

Exces ponderal	Mortalitatea la 50 de ani față de populația generală
15 — 25%	+ 16%
25 — 35%	+ 30%
35 — 50%	+ 54%

Epidemiologie

Prevalența obezității diferă mult de la o țară la alta și, în cadrul aceleiași țări, de la o regiune la alta. Frecvența obezității crește odată cu vârsta, sexul feminin fiind mai afectat decât cel masculin.

În țara noastră prevalența obezității se situează între 20—30%.

Factorii de risc ai obezității

1. factorul genetic : obezitatea este considerată ca o boală cu transmitere poligenică, fără însă a se putea preciza markerul genetic ;
2. vârsta : deși obezitatea poate apărea la orice vârstă, se descriu perioade obezogene : pubertatea și menopauza, respectiv andropauza ;
3. factori socio-economici și profesionali : acționează prin favorizarea sedentarismului și consumurilor alimentare ;
4. creșterea aportului caloric global ;
5. supraalimentația gravidei, în special în ultimul trimestru care duce la hiperplazia beta-insulară a fătului ;
6. sedentarismul : scade cheltuielile de energie ;
7. utilizarea unor medicamente care au acțiune orexigenă : rezorpină, clorpromazină, fenotiazinele ;
8. consumul de alcool asociat cu o alimentație excedentară.

Etiopatogenie

Obezitatea se produce prin creșterea masei totale de țesut adipos datorită hiperplaziei și/sau hipertrofiei adipocitelor care se încarcă cu trigliceride.

Organismul funcționează conform primului principiu al termodinamicii :

$$Ei \pm \triangle Ep = Ec$$

Ei = energia introdusă
Ec = energia consumată
$\triangle$ Ep = rezerva energetică aflată sub formă de țesut adipos

În eventualitatea în care crește „Ei" și/sau scade „Ec", apare dezechilibrul energetic caracteristic obezității :

$$Ei > Ec$$

Consecința acestui dezechilibru este înmagazinarea energiei excedentare sub formă de trigliceride de depozit, cu creșterea țesutului adipos.

Patogenia obezității este în relație cu trei factori :

I. creșterea aportului energetic ;

Scanned with OKEN Scanner

II. scăderea consumului energetic ;
III. modificarea metabolismului țesutului adipos.

I. Creșterea aportului energetic

Este factorul etiopatogenic de bază în toate cazurile de obezitate. Comportamentul alimentar al unui individ este controlat de centrul saţietăţii situat în hipotalamusul ventro-medial şi de centrul foamei situat în hipotalamusul lateral. Excitarea centrului saţietăţii duce la inhibiţia centrului foamei şi întreruperea ingestiei de alimente, în timp ce excitarea centrului foamei duce la creşterea ingestiei alimentare. Integrarea superioară a activităţii acestor centri hipotalamici se realizează la nivelul sistemului limbic şi cortexului.

Un comportament alimentar normal presupune reglarea aportului alimentar faţă de consumul de energie. Această reglare este de două tipuri :

a. reglarea pe termen scurt : este responsabilă de durata prânzului şi de cantitatea de alimente ingerate. Stimuli senzoriali (miros, gust) duc la stimularea centrului foamei. Distensia gastrică duce la excitarea centrului saţietăţii şi inhibiţia centrului foamei ;

b. reglarea pe termen lung : este responsabilă de intervalul dintre mese şi are ca stimuli factori de natură metabolică :

— concentraţia glucozei sangvine — constituind mecanismul glucostat ;
— concentraţia acizilor graşi liberi — constituind mecanismul lipostat ;
— concentraţia aminoacizilor — constituind mecanismul aminostat.

Creşterea concentraţiei glucozei, aminoacizilor, acizilor graşi liberi duce la excitarea centrului saţietăţii şi inhibiţiei centrului foamei. Scăderea concentraţiei acestora duce la dezinhibiţia şi excitarea centrului foamei.

Un comportament almentar abuziv are un determinism complex, importanţi fiind următorii factori :

a. creşterea plăcerii gustative ;
b. reactivitate crescută faţă de stimuli externi ;
c. scăderea răspunsului la factori interni.

II. Scăderea consumului energetic

Elementele componente ale energiei de consum sunt :

a. energia folosită pentru cheltuielile de întreţinere = metabolismul bazal ;
b. energia utilizată pentru creştere şi dezvoltare ;
c. energia utilizată pentru termoreglare ;
d. energia cheltuită în timpul activităţii musculare ;
e. acţiunea dinamică specifică.

Scăderea metabolismului bazal şi a acţiunii dinamice specifice au fost incriminate în etiopatogenia obezităţii echivalându-se organismul obezului cu un organism cu randament maxim. Exceptând hipotiroidismul, nu se cunosc însă alte situaţii în care aceste mecanisme să fie incriminate. Cauzele cele mai frecvente care duc la scăderea consumului energetic fiind :

a. scăderea energiei cheltuite prin activitate fizică ;

b. scăderea energiei necesare termoreglării : obezii pierd mai puţină căldură deoarece ei prezintă vasoconstricţie periferică iar ţesutul adipos este un bun strat izolant.

III. Modificări ale metabolismului ţesutului adipos

Adipocitul este o celulă foarte activă din punct de vedere metabolic. Tulburările metabolismului adipocitar, de regulă genetice, fac să crească randamentul energetic al alimentelor, din aceeaşi cantitate de principii alimentare luând naştere mai multe legături ATP.

Scanned with OKEN Scanner

Perturbările metabolice principale sunt :

a. creşterea lipogenezei ;

b. inhibiţia lipolizei ;

c. creşterea conţinutului în colesterol a ţesutului adipos.

Masa ţesutului adipos depinde de numărul şi volumul adipocitelor. Numărul adipocitelor, care normal este de 3×10^{10}, variază cu vârsta : este mic la naştere, creşte progresiv până în jurul vârstei de 16 ani, apoi ritmul scade. În obezitatea hiperplazică numărul adipocitelor ajunge la 8×10^{10}. Factorii care concură la hiperplazia adipocitelor sunt : supraalimentaţia, hiperinsulinismul şi factori hormonali (somatotropul, beta-estradiolul).

Volumul adipocitelor, în medie $88\mu^3$, este determinat de cantitatea de trigliceride depozitate intracelular. În obezitatea hipertrofică se produce încărcarea cu trigliceride a citoplasmei adipocitelor, cu creşterea lor în volum.

Clasificare

A. Criteriul etiopatogenetic

I. Obezitate primară : se exclud formele secundare şi cele particulare de obezitate ;

II. Obezitate secundară.

1. Endocrină

a. hipotiroidismul : duce la scăderea consumului energetic. Totuşi numai o minoritate dintre hipotiroidieni sunt obezi într-adevăr, şi chiar o proporţie şi mai mică dintre obezi sunt hipotiroidieni ;

b. boala Cushing : cauză rară de obezitate ;

c. insulinomul : hiperinsulinemia secundară unui insulinom poate cauza ocazional obezitate prin creşterea aportului caloric, consecinţă a hipoglicemiilor repetate.

2. *Hipotalamică*

a. tumori hipotalamice ;

b. procese vasculare ;

c. afecţiuni inflamatorii ;

d. traumatisme.

III. *Forme particulare de obezitate*

1. Obezitate generalizată care însoţeşte unele sindroame genetice (Sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl, Sindromul Alström, Sindromul Prader-Labhart-Willi, Sindromul Morgagni-Stewart-Morel, boala blocajului de trigliceride).

2. Obezitate cu depunere particulară de ţesut adipos : obezitate localizată sau parţială :

a. paralipodistrofiile :

— obezitate hiperandroidă — depunere accentuată de ţesut adipos în jumătatea superioară a corpului ;

— obezitate hiperginoidă — depunere accentuată a ţesutului adipos în jumătatea inferioară a corpului sub forma sindromului Barraquer-Simons sau a steatopigiei.

b. lipomatoza :

— nedureroasă ;

— dureroasă : boala Dercum caracterizată prin apariţia episodică în diferite regiuni subcutanate de lipoame algice.

Scanned with OKEN Scanner

B. *Criteriul descriptiv anatomic*

I. Obezitate androidă : acumularea țesutului adipos în jumătatea superioară a corpului, masă musculară dezvoltată, diametrul biacromial mai mare decât cel bitrohanterian, hiperfagie, hiperinsulinism, asociere frecventă cu diabetul zaharat, hiperlipoproteinemiile, hiperuricemia, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială.

II. Obezitate ginoidă : acumularea predominantă a țesutului adipos în jumătatea inferioară a corpului, diametrul bitrohanterian mai mare decât cel biacromial, musculatură slab dezvoltată, normofagie, asociere cu boala varicoasă și artrozele.

III. Obezitate mixtă : asocierea caracterelor celor două tipuri descrise anterior.

C. *Criteriul histologic*

I. Obezitate hiperplazică : hipercelularitate adipoasă, debut precoce (înainte de 18—20 de ani) ;

II. Obezitate hipertrofică : hipertrofia adipocitelor, debut în perioada adultă. Corespunde de obicei clinic cu tipul android.

III. Obezitate mixtă : debutul la adultul tânăr, îmbină caracterele obezității hipertrofice cu cele ale obezității hiperplazice.

D. *Criteriul clinic*

I. Obezitate dinamică ;

II. Obezitate statică.

E. *Tipul de distribuție a țesutului adipos*

Importantă este determinarea indicelui abdomino-fesier (IAF).

$$IAF = \frac{CFA}{CFF}$$

CFA = circumferința abdominală
CFF = circumferința fesieră.

I. Obezitate abdominală :

IAF > 0,85 se asociază frecvent cu diabetul zaharat, hiperlipoproteïnemiile, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, neoplasmul uterin sau de sân.

Ea prezintă două subtipuri : a. visceral ;
b. cutanat.

II. Obezitate gluteo-femurală — IAF < 0,85.

Diagnostic

Parcurge mai multe etape :

A. Evaluarea greutății corporale și a masei țesutului adipos ;

B. Diagnosticul formelor clinice și patogenice de obezitate :

a. diagnosticul sau excluderea formelor particulare de obezitate ;

b. diagnosticul sau excluderea formelor secundare de obezitate ;

c. diagnosticul formelor primare de obezitate ;

d. diagnosticul complicațiilor și asociațiilor morbide.

Evoluție

Obezitatea are o evoluție lent-progresivă atâta timp cât energia de aport depășește energia de consum, această etapă evolutivă corespunzând fazei dinamice a obezității.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se stabilește un echilibru între energia de aport și energia consumată, individul va staționa în greutate, aceasta fiind faza statică a obezității.

Regresiunea spre greutatea ideală, modalitate evolutivă optimă, este posibilă mai ales în cazurile cu exces ponderal redus, obezitățile androide, hipertrofice.

Complicații

I. Complicațiile endocrine și metabolice.

1. Hiperinsulinemia și insulinorezistența. La majoritatea obezilor singurele glande „afectate" sunt glandele salivare.

Obezitatea comună generalizată este o „falsă boală endocrină" care se „endocrinizează" secundar.

În obezitate există un sindrom endocrinopatic caracterizat prin hiperinsulinism, hipercorticism, hipotiroidism și hipogonadism.

Hiperinsulinemia și insulinorezistența sunt frecvent întâlnite în obezitate, ele fiind corelate cu gradul obezității. Insulinorezistența din obezitate se datorește unui defect la nivelul celulei țintă :

a. scăderea numărului și a afinității față de insulină a receptorilor de insulină ;

b. deficit postreceptor, mecanism sugerat de dificultatea existentă în metabolizarea glucozei cu deplasarea la dreapta a curbei doză-răspuns.

2. diabetul zaharat. 50% din obezi dezvoltă diabetul zaharat neinsulinodependent, iar 80% din bolnavii cu diabet zaharat neinsulinodependent sunt sau au fost obezi.

Între obezitate și diabetul zaharat există o relație bidimensională :

— în obezitate ca urmare a insulinorezistenței apare un hiperinsulinism. Hiperinsulinismul duce la scăderea numărului receptorilor de insulină, down-regulation, în acest mod obezitatea ducând la scăderea consumului de glucoză ;

— este posibil pe de altă parte, ca în diabetul zaharat neinsulinodependent să existe hiperinsulinism care duce la creșterea apetitului și accentuarea obezității.

3. hiperlipoproteinemiile : frecvent întâlnite în obezitate sunt : hiperlipoproteinemiile tip IV și II a.

4. hiperuricemiile : nediagnosticate și netratate pot duce la apariția artropatiei și/sau nefropatiei gutoase.

II. Complicații respiratorii.

1. disfuncție ventilatorie restrictivă ;

2. disfuncție ventilatorie obstructivă.

Consecințele acestora sunt : hipoxemia și hipercapnia. Hipercapnia duce la inhibiția centrului respirator, care la rândul său, agravează hipoxemia și generează tulburări nervoase centrale. Hipoxemia induce poliglobulia secundară și hipertensiunea pulmonară. Prin aceste mecanisme pot apare și alte complicații ;

3. sindromul Pickwick care cuprinde : hipoxie, hipercapnie, somnolență periodică, cianoză, poliglobulie secundară, hipertrofie ventriculară dreaptă, cord pulmonar.

4. sindromul apneei din timpul somnului „sleep apnea" : perioade de apnee în timpul somnului asociate cu hipoxie și cu aritmii cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

III. Complicații cardiovasculare:

1. hipertensiunea arterială: toate statisticile evidențiază frecvența crescută a hipertensiunii arteriale la obezi față de normoponderali. Scăderea în greutate duce la reducerea tensiunii arteriale independent de schimburile în balanța sodiului;

2. boala coronariană: este frecvent cauză de mortalitate în obezitate;

3. insuficiența cardiacă: în obezitate crește volumul sangvin, crește volumul telediastolic și cresc presiunile de umplere a inimii stângi.

IV. Complicații digestive:

1. steatoza hepatică;
2. dischinezii biliare;
3. litiază biliară: 50—70% din bolnavii cu litiază biliară sunt obezi;
4. angiocolecistite.

V. Complicații statice:

1. tulburări circulatorii venoase cu apariția varicelor membrelor inferioare și a insuficienței venoase cronice. 2/3 din persoanele cu varice sunt obeze;
2. artroze — la nivelul articulațiilor portante.

VI. Compicații genitale și obstetricale:

1. tulburări menstruale: spaniomenoree, amenoree;
2. obezitatea la femei deseori este declanșată de sarcină, care la rândul ei, este grevată de diferite complicații: toxemie gravidică, hipertensiune arterială, varice ale membrelor inferioare, tromboflebită;
3. impotență sexuală la bărbați.

VII. Complicații psihice:

1. *stări depresive, anxietate, obsesii;*
2. *tulburări de comportament.*

VIII. *Cancerul: cancerul endometrial* și *de sân* sunt de două ori mai frecvente la femeile obeze, decât la cele normoponderale.

IX. *Complicații cutanate:* reprezentate de infecții cutanate microbiene și fungice.

Prognostic

Obezitatea are un prognostic rezervat atât pentru starea de sănătate, cât și pentru viață. Există o relație între surplusul ponderal și mortalitate.

Clasificarea riscului obezității

Se face în funcție de excesul ponderal, precum și de prezența sau absența unor factori agravanți ai obezității.

Factorii agravanți ai obezității sunt:

1. obezitate abdominală;
2. diabetul zaharat;
3. hipertensiunea arterială;
4. hiperlipoproteinemiile;
5. sexul masculin;
6. vârsta peste 40 de ani.

Clasele de risc:

1. Risc foarte scăzut:

IMC $\leq$ 25 fără factori agravanți;

Scanned with OKEN Scanner

2. Risc scăzut :
IMC $<$ 25 cu factori agravanți ;
IMC = 25—30 fără factori agravanți ;
3. Risc moderat :
IMC = 25—30 cu factori agravanți ;
IMC = 30—35 fără factori agravanți ;
4. Risc crescut :
IMC = 30—35 cu factori agravanți ;
IMC = 35—40 fără factori agravanți ;
5. Risc foarte crescut :
IMC = 35—40 cu factori agravanți ;
IMC $>$ 40.

Tratament

A. Obiectivul terapeutic : este obținerea și menținerea greutății ideale, obiectiv greu de atins.

B. Tratamentul profilactic : implică cunoașterea și aplicarea de către populație a normelor și principiilor alimentației raționale. Este important să se instituie un regim hipocaloric la cel mai neînsemnat câștig ponderal.

C. Strategia slăbirii în greutate

Se bazează pe sucesiunea ciclurilor „slăbire-menținere". Un ciclu „slăbire-menținere" este alcătuit din :

1. slăbirea propriu-zisă : durează 1—3 luni, realizându-se o scădere ponderală de 3—8 kg (obiectiv intermediar).

Metodele de slăbire sunt : dieta hipocalorică, medicația, exercițiul fizic, terapia comportamentală.

2. menținerea efectului : durează 2—6 luni și se realizează prin : exercițiu fizic, terapie comportamentală, dietă, eventual medicație.

Se prevede ca prin succesiunea ciclurilor „slăbire-menținere", scăderea ponderală să fie de 12—20 kg într-un an.

D. Tratamentul dietetic

Rămâne, în ciuda diverselor preparate medicamentoase existente, baza terapiei obezității.

Regimul alimentar trebuie să fie :

a. *hipocaloric*

Se utilizează mai multe regimuri hipocalorice :

1. regimul de „0" calorii : constă în 1 1/2 l ceai plus vitamine. Se aplică doar în condiții de spitalizare, pentru 3—4 zile. Dezavantaje : negativarea bilanțului azotat, hipopotasemie care poate duce la morți subite, hiperuricemii, lipoliză intensă.

2. regimul de 200—400 kcal : se poate aplica pe tot parcursul spitalizării. Este constituit din legume, cu conținut de 3—5% glucide și din 50 g proteine luate din carne slabă sau brânză.

3. regimul de 1 000—1 200 kcal numit și regim de „cursă lungă". Este bine suportat de majoritatea obezilor, putându-se recomanda și ambulator. La baza alcătuirii sale stau fructele, legumele, carnea slabă, brânza.

b. *hipoglucidic*

Alimentația cu dulciuri concentrate sau zaharuri duce la acentuarea apetitului prin stimularea secreției de insulină urmată de hipoglicemii.

Scanned with OKEN Scanner

Raţia zilnică de glucide în obezitate este de 120—150 g şi ele trebuie să provină din fructe, legume, iar în cantitate redusă din pâine, cartofi.

c. *hipolipidic*

Raţia zilnică de lipide : 0,7—0,8 g/kg corp.

d. *normoproteic*

Proteinele pe lângă valoarea lor plastică, au şi acţiune dinamică specifică mare, crescând ritmul metabolismului. Aportul de proteine este de 1 g/kg corp.

e. *hiposodat*

Acest regim hiposodat este recomandat atât pentru scăderea apetitului, cât şi pentru diminuarea riscului retenţiei hidrosaline. Se recomandă un regim hiposodat larg (1 200—2 000 mg Na^+) sau „standard" (400—800 mg Na^+).

Contraindicaţiile curei de slăbire : tuberculoza pulmonară, boala Addison, rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn, psihoze depresive, insuficienţa renală, accesele de gută.

F. Exerciţiul fizic

Sunt indicate exerciţiile fizice moderate, gimnastica, mersul pe jos, precum şi diverse sporturi : vânătoarea, călăria, tenisul, înotul. Mulţi pacienţi sunt surprinşi de cât de multe exerciţii fizice trebuie să facă pentru a pierde câteva calorii. Astfel 100 kcalorii se consumă : mergând pe jos 20 de minute, sau mergând cu bicicleta 12 minute, sau înotând 9 minute, sau alergând 5 minute.

F. Modificarea comportamentului alimentar

Se porneşte de la cunoaşterea exactă a obiceiurilor alimentare ale bolnavului : numărul meselor, durata unei mese, locul unde se serveşte masa (restaurant, privind la TV), activităţi simultane (cititul ziarului, privitul la TV), stări emoţionale care duc la consum de alimente, companii la servitul mesei (prieteni, copii) şi în final ce şi cât mănâncă. Pornind de la aceste date se poate interveni în modificarea comportamentului alimentar. Astfel dacă pacientul consumă alimente în cursul unor stări emoţionale, este bine ca acest consum să fie înlocuit cu alte activităţi (să mestece gumă, să deseneze ceva).

G. Tratamentul medicamentos

Are rol adjuvant în tratamentul obezităţii. Medicamentele sunt în general indicate pentru perioade scurte, au scopul de-a ajuta pacientul în cursul unor perioade dificile.

Medicamentele utilizate pot avea ca scop :

1. scad ingestia de alimente, fiind reprezentate în primul rând de anorexigene.

a. anorexigene centrale : produc în general o scădere moderată a apetitului prin excitarea centrului saţietăţii pe cale catecolaminică, dopaminergică sau serotoninergică. Amfetamina şi derivaţii săi produc anorexia prin stimularea centrului saţietăţii din hipotalamus, noradrenalina şi dopamina fiind principalii neurotransmiţători. Efectele secundare sunt numeroase, printre ele menţionând : dependenţa, euforia, iritabilitatea, tahicardia, insomnia. Fenfluramina (Ponderal) acţionează prin mecanism serotoninergic, având mai puţine efecte secundare. Mazindol acţionează prin mecanism dopaminergic. Alte anorexigene centrale : Dietilpropionă (Silutin), Dexfenfluramină (Isomerid).

Scanned with OKEN Scanner

b. anorexigene periferice : au la bază mucilagii, celuloză, care după îmbibarea cu apă, prin masa lor mare, dau senzație de saţietate, şi în acelaşi timp, combat constipaţia, care este frecventă la obezi (exemplu Gastrofibran).

2. reduc disponibilitatea alimentelor prin modificarea absorbţiei intestinale.

a. scad absorbţia lipidelor (Colestiramina, Neomicina) ;

b. scad absorbţia glucidelor (Biguanidele, Guar-gum, inhibitori ai alfa-glucozidazei-Acarboza).

3. cresc procesele catabolice (hormonii tiroidieni indicaţi doar în caz de hipotiroidism).

4. restabilirea echilibrului hormonal.

H. Tratamentul chirurgical

a. intervenţii estetice : pentru corectarea unor depozite grăsoase, pe care cura de slăbire nu le poate rezolva.

b. scurtcircuitarea unor segmente ale tubului digestiv cu scopul de a crea un sindrom de malabsorbţie, păstrând posibilitatea de a restabili circuitul digestiv normal.

Se indică doar în obezităţile monstruoase, care depăşesc cu 100% greutatea ideală, la care speranţa de viaţă este mai mică decât perioada de timp necesară scăderii în greutate. Se practică 3 tipuri de scurtcircuitări : jejuno-colice, jejuno-ileale, gastro-fundice (gastric by-pass). Complicaţiile chirurgiei de by-pass pot fi :

1. imediate : mortalitate perioperatorie (2—6%), boală tromboembolică (1—5%), insuficienţă renală, infecţia plăgii, vărsături şi diaree severă.

2. tardive : calculi urinari (3—10%), tulburări hidroelectrolitice (5—8%), boli hepatice progresive, colecistite acute, osteoporoza, ulcer peptic.

c. gastroplastia — cel mai utilizată este gastroplastia verticală, cu crearea unui mic rezervor tubular în care alimentele intră direct din esofag.

Selectarea metodelor terapeutice se face în funcţie de riscul obezităţii :

1. risc scăzut :
   a. exerciţiu fizic ;
   b. dietă 800 kcal.
2. risc moderat :
   a. exerciţiu fizic ;
   b. dietă 200—800 kcal.
3. risc crescut :
   a. dietă 200—800 kcal ;
   b. medicaţie ;
   c. exerciţiu fizic.
4. risc foarte crescut :
   a. dietă 200—800 kcal ;
   b. medicaţie ;
   c. tratament chirurgical.

Prin frecvenţa şi gravitatea complicaţiilor, prin eficienţa redusă a tratamentului, obezitatea este mai uşor de prevenit, măsurile de educaţie sanitară având un rol foarte important.

Scanned with OKEN Scanner

DENUTRIȚIA

Mircea Munteanu

Denutriția este rezultatul unui dezechilibru între aport și cheltuielile calorice și proteice ajungându-se la un minus ponderal mai mare de 15% față de greutatea ideală.

Frecvența pe glob este neuniformă. În țările slab dezvoltate economic deficitul ponderal prin denutriție protein-calorică reprezintă cauza majoră de deces. În țările industrializate denutriția se întâlnește mai ales la populația defavorizată.

Clasificare

Denutriția se clasifică după mecanismul patogenic în :

1. *denutriție primară* : prin diminuarea aportului alimentar cauzat de indisponibilitatea hranei ;

2. *denutriție secundară*. După Trémolières sunt trei cauze de apariție a denutriției secundare :

— afecțiuni care obligă bolnavul să-și restrângă alimentația ;

— incapacitatea temporară sau definitivă de utilizare a diverselor principii alimentare ;

— pierderea substanțelor organice pe diverse căi în cantități disproporționat de mari sau prelungite în timp.

Din punct de vedere clinic, denutriția poate fi acută, subacută și cronică.

Etiopatogenie

Denutriția poate apărea prin diminuarea aportului energetic, creșterea pierderilor sau prin creșterea nevoilor energetice având drept rezultat final negativarea balanței energetice și scăderea în greutate.

I. Diminuarea energiei de aport.

1. indisponibilitatea hranei (denutriția primară) ;

2. refuzul de a se alimenta : anorexia mentală, depresia, alcoolismul cronic ;

3. tulburări de masticație și deglutiție : edentația în special la vârstnici, afecțiuni ale cavității bucale și esofagului (stricturi, neoplasm).

II. *Creșterea pierderilor*, prin accelerarea tranzitului intestinal (malabsorbție) asociată cu diminuarea secrețiilor digestive (maldigestie) în afecțiuni gastrice (gastrită cronică, gastrectomie, neoplasm gastric), pancreatice (pancreatită cronică, neoplasm pancreatic), hepatice (hepatite cronice, ciroza hepatică) și intestinale, funcționale, inflamatorii și organice (enterocolopatia cronică, parazitoze intestinale, boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, TBC intestinal, neoplasm intestinal etc.).

III. *Consum energetic exagerat* :

— efort fizic mare, discordant cu aportul alimentar, febră, boli infecțioase, afecțiuni endocrine (hipertiroidism, insuficiență hipofizară, insuficiență suprarenală), traumatisme, arsuri, afecțiuni inflamatorii cronice, tumori maligne.

Scanned with OKEN Scanner

De cele mai multe ori mecanismul este complex, existând, pe lângă diminuarea aportului și o creștere a pierderilor nutriționale sau creșterea consumului energetic.

Fiziopatologie

În denutriția protein-calorică apar importante modificări fiziopatologice care pot afecta teoretic toate organele și țesuturile. Dintre acestea cele mai comune sunt slăbirea în greutate, scăderea țesutului adipos și a masei musculare. Scăderea masei corporale cu 5—10% este de obicei bine tolerată. Pierderea a 35—40% din greutate duce de obicei la deces.

Bilanțul energetic negativ obligă organismul uman la utilizarea rezervelor energetice din țesutul adipos, ducând la epuizarea acestora. Se apelează ulterior la constituenții celulari ai celorlalte organe și țesuturi, în special hepatic și muscular, determinând diminuarea capitalului proteic, a apei și potasiului intracelular.

Consecințele biologice sunt complexe și grave :

— metabolismul proteic este afectat prin sinteza hepatică scăzută a proteinelor cu apariția hipoproteinemiei sub 6 g % și a hipoalbuminemiei sub 3 g % ;

— metabolismul glucidic este afectat în sensul hipoglicemiei funcționale ;

— lipidele totale și colesterolul sunt scăzute, mobilizarea în exces a lipidelor ducând la formarea corpilor cetonici și la apariția acidozei metabolice ;

— metabolismul hidroelectrolitic este afectat apărând deshidratare intracelulară și intravasculară. Crește raportul Na de schimb/K de schimb, care alături de hipoproteinemie, contribuie la apariția edemelor carențiale ;

— secreția hormonală este afectată determinând la copii tulburări de creștere și dezvoltare, iar la adulți tulburări sexuale ;

— modificări ale sistemului imunitar, cu scăderea numărului de limfocite, datorată scăderii numărului limfocitelor T, dar și alterării funcționale ale acestora, care duc la scăderea rezistenței organismului la infecții ;

— diminuează hematopoieza, apărând o anemie de tip pluricarențial ;

— scade contractilitatea și masa miocardului, iar electrocardiografic apare un voltaj scăzut ;

— se produce o atrofie a musculaturii respiratorii. Volumele respiratorii sunt scăzute ca și Clearance-ul mucociliar ;

— tractul gastro-intestinal este cel mai afectat, atrofia mucoasei ducând la o scădere a absorbției intestinale.

Toate aceste fenomene sunt cu atât mai marcate cu cât bilanțul energetic este mai negativ și s-a instalat mai brusc.

Tabloul clinic

Din punct de vedere clinic denutriția se caracterizează prin :

1. scădere ponderală progresivă cu cel puțin 15% din greutatea ideală ;

2. astenie fizică marcată, fatigabilitate, capacitate de muncă redusă ;

Scanned with OKEN Scanner

3. aspect caracteristic : palid cu proeminența apofizelor zigomatice, buzele subțiate, nasul ascuțit, globi oculari înfundați în orbită. Turgorul este scăzut, fanerele sunt fără luciu, părul roșu, casant, tegumentele cu descuamații fine. Evoluția în timp a denutriției duce la apariția visceroptozei, a herniilor ;

4. tulburările digestive : la începutul reducerii rației calorice apare senzația de foame dureroasă, mai târziu însă, secrețiile salivare și digestive încep să scadă, apare hipoclorhidria, cauza fenomenelor dispeptice ;

5. aparatul cardiovascular : cordul este dilatat, debitul cardiac scăzut, ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale mai ales a maximei. Frecvent apare bradicardie sinusală ;

6. aparatul urinar : polakiurie, poliurie — 4 1/24 ore, tardiv ptoza renală, mai ales în dreapta. Apariția „edemelor de foame", edeme moi, albe, pufoase, deplasabile cu poziția, se accentuează la efort intens, dispar la repaus, localizate pe fața dorsală a labei piciorului, chiar și în regiunea sacrată, regiunea palpebrală.

Caracteristica edemului de denutriție este instalarea lui după o scădere în greutate, un efort fizic intens ; este singurul edem poliuric ;

7. sistemul osos prezintă leziuni importante, subiectiv dureri osoase, obiectiv prezența unei osteoporoze, osteomalacie, care pot duce la fracturi diafizare ;

8. manifestările neurologice apar în cadrul denutriției mai frecvent la bărbați, sunt de tip polinevritic, apar tulburări de sensibilitate, areflexie achiliană, tulburări trofice ;

9. tulburările psihice : indiferență, apatie, refuzul alimentar la cei aflați în lagăre, deși erau conștienți că mor de foame ;

10. tulburările genitale : amenoree la femeie, la bărbați impotența sexuală, hipotrofia organelor genitale până la dispariția caracterelor sexuale secundare.

Surprinzător că acești denutriți nu au semne specifice avitaminozelor, acestea devin mai evidente cu prilejul realimentării bolnavilor denutriți.

Formele clinice

La copii, în țările subdezvoltate, Williams a descris două forme clinice de denutriție primară :

— *Kwashiorkor* — denutriție proteică și mai puțin calorică, cu apariția leziunilor tegumentare, edeme masive, ascită și atrofii musculare. Temperatura, tensiunea arterială și pulsul sunt scăzute. Există de obicei hepatomegalie.

— *Marasm* — denutriție mixtă predominant calorică, tabloul clinic fiind dominat de creștere întârziată și atrofii musculare. În contrast cu Kwashiorkorul, nu întâlnim edeme, ascită sau leziuni tegumentare. Țesutul celular subcutanat este de obicei absent, dar apetitul poate fi normal sau crescut.

Diagnostic, complicații, evoluție

Diagnosticul pozitiv se pune cu ușurință prin raportarea greutății reale la greutatea ideală ; scăderea greutății ideale cu peste 15%, ală-

Scanned with OKEN Scanner

turi de astenie, hipoproteinemie și anemie, sunt elemente de diagnostic. Prezența edemului carențial maschează deficitul ponderal și trebuie avut totdeauna în vedere.

Trebuie să diferențiem denutriția de slabul constituțional, care reprezintă un biotip caracterizat printr-un deficit ponderal din copilărie, care se menține constant de-a lungul vieții. Poate avea componentă familială. Singura trăsătură a acestor persoane este sărăcia în țesut adipos, cauzată de un număr redus de celule adipoase.

Dificultățile apar la precizarea factorilor etiopatogenetici care au dus la scăderea în greutate. Investigația începe cu ancheta alimentară, care să precizeze, cât de exact posibil aportul caloric, care va fi apoi comparat cu necesarul de energie. Se vor investiga, pe rând, existența inapetenței și cauza acesteia, a tulburărilor de digestie și absorbție intestinală, creșterea pierderilor de energie sau accentuarea consumului. Obținerea acestor informații necesită investigații numeroase și adesea laborioase, în special în cazul suspectării unui proces neoplazic, cauza cea mai frecventă a scăderii ponderale în țările dezvoltate.

Complicațiile cele mai frecvente ale denutriției sunt infecțiile. Tuberculoza pulmonară, stafilocociile, infecțiile urinare însoțesc deseori deficitul ponderal și constituie, alături de insuficiența cardiacă, renală sau disfuncția hepatică gravă, cauzele de deces.

Evoluția și prognosticul depind de cauza slăbirii în greutate. Ele pot fi favorabile sau foarte grave. Indiferent de cauză, evoluția îndelungată agravează prognosticul prin autoîntreținere și apariția unor leziuni organice ireversibile.

Tratament

Tratamentul etiologic este esențial. Îndepărtarea cauzei, atunci când este posibil, trebuie să fie primul gest terapeutic. Deseori acesta cere timp, de aceea tratamentul general, dietetic și medicamentos, se instituie în paralel.

Ca principii dietetice generale în denutriție menționăm (Dumitrescu):

— realimentarea trebuie să fie progresivă, fracționată, acceptabilă ca gust și adaptată fiecărui bolnav;

— se va utiliza de preferință alimentația pe cale orală;

— se recomandă variația meniului și mai ales a surselor de proteină, carnea, peștele, brânza și ouăle, fiind sursele de proteine cele mai agreabile;

— se vor evita alimentele bogate în celuloză și apă sau cele cu digestie laborioasă, precum și alimentele hiperzaharate.

În mod practic se pornește de la cantitatea de alimente consumate spontan de bolnav și se crește progresiv rația calorică cu 500 calorii la 3—4 zile și cea protidică cu 5—10 g proteine la 2—3 zile, până se ajunge la o rație de 2 500—3 000 calorii și 120—150 g de proteine pe zi. Concomitent putem administra vitaminele și microelementele necesare. Câștigul în greutate se va realiza mai târziu după 10—15 zile, deoarece inițial se pierde lichidul de edem, după această perioadă urmează o creștere în greutate de 6—7 kg. După dispariția semnelor clinice de denutriție se recomandă un regim alimentar normal, la care se adaugă un supliment de 100 g carne, două ouă, 500 ml lapte, 100 g zahăr (1 000—1 200 calorii supliment după Demolle).

Scanned with OKEN Scanner

Când alimentația obișnuită nu poate fi realizată din diferite motive, se folosește alimentația prin sondă nazală sau alimentația parenterală. O atenție deosebită trebuie acordată scăderii potasiului, magneziului și calciului seric, precum și tulburării echilibrului acido-bazic. Se pot administra transfuzii mici de sânge (250 ml), ser glucozat 10% (1000 ml) cu adaos de KCl (26—32 mEq/l), evitându-se încărcarea circulatorie. Soluțiile de aminoacizi (Protenplus, Aminosteril, Survimed) sau emulsiile uleioase (Lipofundin 10%) se pot folosi în asociere pentru a combate denutriția proteică și a asigura un aport crescut de calorii.

Tratamentul medicamentos utilizează trei grupe de preparate :

— insulină cu acțiune rapidă — în doze mici (5—10 U.I.) de 3 ori pe zi, subcutanat cu 20—30 minute înainte de mese, au efect orexigen și anabolizant ;

— corticoterapia — 5—10 mg pe zi Prednison, stimulează apetitul, dar are contraindicații mai ales în denutriția secundară de origine digestivă ;

— steroizii anabolizanți — au avantajul unor indicații mai largi, dar nu sunt lipsiți de efecte secundare. Se pot folosi fie preparate orale (Madiol 1—4 cp pe zi, sublingual, Naposim 10—20 mg pe zi), fie injectabile (Decanofort, Decadurabolin o fiolă la 2—3 săptămâni).

Un progres important în terapia bolnavilor denutriți sau inapetenți îl reprezintă substanțele orexigene — Cyproheptadina (Peritol, Periactin 3—4 cp a 4 mg pe zi).

Individualizarea tratamentului este condiția de bază a reușitei, iar controlul eficienței se va face prin verificarea periodică a greutății corporale și a parametrilor biologici.

Prevenirea denutriției este desigur de o importanță majoră, dar în același timp o problemă complexă. De fapt cel mai important lucru este redistribuirea resurselor nutriționale din țările industrializate către cele mai puțin dezvoltate, sărăcia fiind cauza cea mai importantă a denutriției protein-calorice din lume.

PORFIRIILE

Rodica Pop Bușui

Definiție

Porfiriile sunt boli metabolice produse de defecte enzimatice, înnăscute ori dobândite, în procesul de biosinteză al hemului. Se caracterizează prin supraproducția, acumularea și eliminarea unor compuși porfirinici și precursori ai acestora, iar din punct de vedere clinic se observă o gamă largă de manifestări dominate de tulburări neurologice și de fotosensibilitate, tratamentul fiind dificil și în mare măsură doar preventiv.

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologie

Lanțul metabolic al biosintezei hemului este inițiat de unirea glicocolului cu succinil coenzima A rezultând acidul delta aminolevulinic (ALA), acesta fiind redat în fig. 7.2.

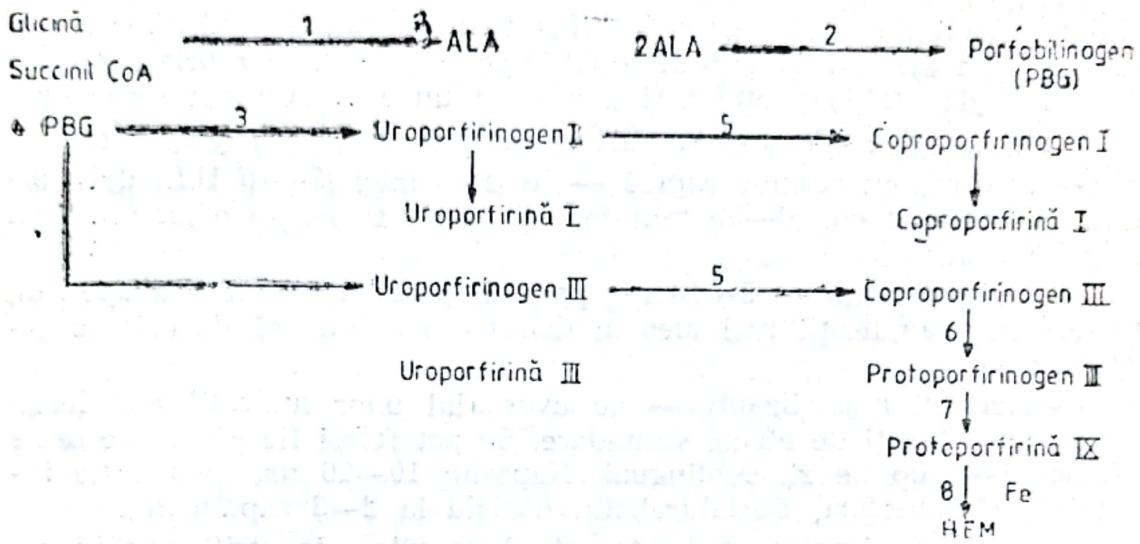


Fig. 7.2. Sinteza hemului.

Legendă : 1 — Ala sintetază ; 2 — PBG sintetază ; 3 — PBG deaminază ; 4 — Urogensintetază ; 5 — Urogendecarboxilază ; 6 — Coprogenoxidază ; 7 — Protogen oxidază ; 8 — Ferochelatază.

Prima enzimă a lanțului metabolic, ALA sintetaza, este enzima cheie pentru întregul proces, activitatea fiind reglată printr-un mecanism de feed-back, răspunzând rapid la necesitățile mereu schimbătoare ale țesuturilor față de hem. Când apare o deficiență relativă de hem ca urmare a scăderii sintezei acestuia sau a creșterii sintezei proteice, este stimulată ALA sintetaza. Țesuturi în care există o rată înaltă de sinteza hemului sunt măduva osoasă și ficatul. La nivelul măduvei, sinteza hemului este orientată spre sinteza hemoglobinei, iar în ficat hemul este necesar în sinteza unor proteine cu viață scurtă și mai ales pentru un grup microsomal de citocromi, cunoscuți ca P-450.

Clasificare

I. *Eritropoietice :*
1. porfirie eritropoietică congenitală (boala Günther) ;
2. protoporfiria (protoporfirie eritrohepatică).

I. *Hepatice :*
1. porfiria acută intermitentă ;
2. coproporfiria ereditară ;
3. porfiria variegata ;
4. aciduria deltaaminolevulinică ;
5. porfiria cutanea tarda ;
6. porfirie toxică.

Porfiria congenitală eritropoietică (boala Günther)

Până în prezent au fost descrişi mai puțini de 100 pacienți cu această afecțiune.

Scanned with OKEN Scanner

Anomaliile chimice prezente în această porfirie sunt supraproducția de uroporfirină și de coproporfirină, predominant izomerul I, alături de un defect în formarea uroporfirinogenului III, deși leziunea enzimatică rămâne să fie definită. Dozarea lor în urină și sânge arată o creștere masivă a acestor porfirine, dar ALA și PBG sunt prezente în limite normale. Normoblaștii circulanți și într-o mai mică măsură reticulocitele au o fluorescență crescută datorită concentrației înalte de uroporfirină. Boala se transmite autosomal recesiv.

Principalele manifestări sunt urina roșu-roz și fotosensibilitatea cutanată, care sunt prezente din prima copilărie. Cu toate că de regulă diagnosticul se pune din copilărie, există și cazuri care se prezintă pentru prima dată la vârsta adultă, caracterizându-se printr-o asemănare clinică cu o formă relativ severă de porfirie cutanea tarda.

Manifestările cutanate se caracterizează prin bule, vezicule și chiar ulcerații la nivelul tegumentelor expuse la lumină. Atacurile repetate se însoțesc de hipertrichoză, iar la pacienții care supraviețuiesc copilăriei, apar cicatrici importante cu pierderea unor porțiuni din nas, urechi, pleoape și degete, cu desfigurarea bolnavilor. Mai pot fi prezente eritrodonția, ca urmare a acumulării porfirinelor în dinți și oase, splenomegalia într-un procent destul de mare, asociată cu o anemie hemolitică, care poate fi intermitentă. Tratamentul constă în evitarea expunerii la soare, aplicarea topică de cremă protectoare. La pacienții cu hemoliză importantă, splenectomia poate duce la prelungirea duratei de viață a hematiilor și scăderea excreției de porfirine.

Protoporfiria

Este o afecțiune care se manifestă la majoritatea pacienților sub forma unei fotosensibilități cutanate. Defectul ereditar constă într-un deficit parțial de ferochelatază, care este enzima finală din lanțul sintezei hemului, catalizând conversia protoporfirinelor în hem. La unii pacienți excesul protoporfirinelor pare să derive din măduva osoasă, în timp ce la alții este implicat și ficatul. Manifestările clinice constau în apariția la nivelul tegumentelor a unei senzații de înțepătură sau prurit la câteva minute de la expunerea la lumina solară, urmate de eritem și/sau edem (urticarie solară). La unii pacienți atacurile apar în pusee ducând uneori la îngroșarea pielii (eczeme solare). 10 % din pacienți prezintă litiază biliară cu calculi porfirinici și afectare hepatică subclinică datorită depunerii protoporfirinelor în ficat. Uneori manifestarea principală este colestaza, cu inflamație, fibroză și incluzii de cristale de protoporfirină în hepatocite și canalicule biliare, cazuri în care progresia spre hipertensiune portală și moarte poate fi rapidă (concentrații ale protoporfirinei mai mari de 1 000 microg/dl).

Tratamentul manifestărilor cutanate include administrarea de beta-caroten care crește toleranța la lumina solară. Se impune de asemenea controlul de rutină al funcției hepatice în vederea depistării precoce a afectării acestui organ. Nu există metode profilactice sau un tratament specific al afectării hepatice din protoporfirie.

Porfiria hepatică acută intermitentă

Definiție : Este o afecțiune caracterizată prin deficit ereditar parțial de PBG deaminază caracterizându-se prin excreția în exces de ALA și PBG în urină însoțită de atacuri neurologice acute.

Scanned with OKEN Scanner

Defectul genetic pare să limiteze afluxul precursorilor hemului, fiind responsabili de deficiența reală sau potențială de hem în ficat. Condițiile care cresc necesarul de hem-exemplul clasic fiind inducerea de citocromi P 450 de către barbiturice — cauzează deficiența care duce la stimularea ALA sintetazei și supraproducția de precursori ai hemului. În afara unor medicamente, precipitarea atacurilor apare și datorită unor factori endogeni. Implicarea hormonilor steroizi este sugerată de faptul că atacurile apar rar înainte de pubertate, boala fiind mai frecventă la sexul feminin. Estrogenii (inclusiv contraceptivele orale) precipită declanșarea atacului. La unele femei apar exacerbări ciclice premenstruale, ce se remit la debutul menstrei, în timp ce sarcina are un efect imprevizibil asupra bolii. Infecțiile și postul prelungit duc la apariția unui atac.

Clinica bolii. Atacurile neurologice acute reprezintă manifestarea cea mai importantă a afecțiunii. Ele constau în crize de durere abdominală a extremităților sau spatelui, inițial subacută, care cresc în intensitate în 24—48 de ore și pot sugera chiar un abdomen acut chirurgical. Se însoțesc de anorexie, grețuri, vărsături, constipație care este habituală la acești pacienți, dar care se agravează la debutul atacului. Examenul clinic evidențiază prezența unei sensibilități dureroase la palparea abdomenului, însoțită adesea de apărare musculară. Tahicardia este frecventă și este un parametru util în aprecierea activității bolii. Radiografia abdominală pe gol poate releva semne de ileus paralitic, cu dilatarea anselor intestinului subțire. Se crede de fapt că manifestările abdominale sunt consecința tulburărilor neurogenice de motilitate ale intestinului subțire și adesea apar asociate alte manifestări neurologice de tipul : convulsiilor, psihozelor, stărilor de confuzie, iar dacă atacurile se prelungesc apar deficite motorii sau senzitive, care pot progresa spre tetraplegie, paralizie respiratorie sau chiar deces. Se pare că din punct de vedere histopatologic apar demielinizări segmentare ale nervilor periferici și degenerări focale.

Laboratorul poate evidenția creșteri moderate ale transaminazelor ; uneori prezența unei hiponatremii ce reflectă o secreție inadecvată de hormon antidiuretic. De fapt excreția porfirinelor în urină, mult crescută în timpul atacurilor acute, reprezintă elementul de certitudine de diagnostic. Între atacuri atât clinica cât și laboratorul sunt nesugestive.

Diagnostic : PBG urinar este crescut în timpul atacului acut și rămâne crescut pe perioada simptomatică. Prezența porfirinelor urinare este sugerată de virarea culorii urinei în roșu odată cu expunerea acesteia la lumină.

Tratamentul constă în prevenirea declanșării atacului acut, prin depistarea indivizilor susceptibili din familii cunoscute cu cazuri de porfirie, care vor fi avizați asupra medicamentelor ce pot precipita atacul (vezi tabel) sau al riscului postului prelungit.

Tratamentul atacului acut constă în eliminarea cât mai rapidă a medicamentului ce a indus atacul, administrare de glucide, corecție hidroelectrolitică. Glucidele se administrează adesea pe cale i.v. sub formă de glucoză, de regulă circa 400 g/zi. Convulsiile, dacă sunt prezente, raspund la diazepam i.m. În combaterea durerii se preferă clorpromazină, dar la unii pacienți este necesară meperidina. Tahicardia din atacul acut poate fi controlată cu propranolol, dar în doze mici (10 mg de

Scanned with OKEN Scanner

două ori pe zi), iar pentru constipație se poate administra neostigmină (0,25 până la 1 mg i.m.). Dacă manifestările acute nu răspund la aceste măsuri după 48 de ore, se impune tratamentul cu hematină în doză de 2 mg/kcorp/zi în perfuzie lentă i.v., doză care se poate dubla dacă nu apar efectele dorite, fără a se depăși însă 6 mg/kcorp/zi. Deși poate opri o neuropatie progresivă, hematina nu are însă efect asupra leziunilor deja constituite de demielinizare.

Datorită terapiei cu hematină și posibilităților actuale de urmărire a complicațiilor care pot surveni, prognosticul acestor bolnavi este mult ameliorat.

Tabel 7.17

Utilizarea drogurilor (medicamentelor) în porfiria hepatică

Droguri interzise	Droguri permise
Grupa I—II	Grupa III
Anestezice intravenoase	
— Barbiturice	— Propanidină
— Hydroxidione	— Ketamina
— Hydroxipregnon-dionă	
— Ethomidate	
Anestezice gazoase	
— Halothane	
— Metoxifluoran +	
— Cloroform	
Anestezice locale	
— Lignocainã +	— Procainã
— Bupivacaina +	
Analgezice centrale	
— Pentazocina	— Petidină
	— Morfină
	— Dextromoramidă
	— Fenoperidină
	— Metadene
Analgezice antipiretice	
— Antipirină (Amidopirină)	— Aspirină
— Phrenylbutazone	— Dextropropoxifen
— Mephizina	— Glafenine
— Fenacetină	
— Chinină și antimalarice de sinteză	
Miorelaxante	
— Pancuronium	— D-tubocuranine
	— Callamine
	— Succinil-colină
Anticonvulsivante	
— Barbiturice	— Bromuri
— Hydantoină	— Cloral
— Ethosuccinidă	— Clorazepam
— Carbamazepin	
— Tri și Paramitidon	
— Primidon	

Scanned with OKEN Scanner

Hiponotice-Anxilotice-Neuroleptice
- toate barbituricele
- Meprobamat
- Glutetimid
- Methaqualone
- Clordiazepoxid +
- Diazepam
- Clorazepat dipotasic
- Sulpirid

Stimulante SNC şi psiho-analeptice
- Imiprazină şi derivaţi
- Iproniazide
- Bemegride
- Teophiline

Antispastice
- toate produsele care conţin Amidopirină

Anticolinesterazice

Antihipertensive şi diuretice
- Diuretice tiazidice
- Spironolactonă
- Hydralazină
- Methyldopa

Hipoglicemiante
- Tolbutamid
- Clopropamid

Hormoni şi derivaţi
- Estrogeni
- Androgeni
- Pilule anticoncepţionale

Antibiotice
- Cloramfenicol *
- Eritromicină
- Griseofulvină **
- Isoniazidă
- toate sulfamidele

Diverse
- derivaţi de Ergot
- Probenecid *
- Ciclofosfamidă
- Cloranbucil
- Bulsulfan
- Prometazin
- Clorpromazin
- Levomepromazin
- Oxazepam
- Droperidol
- Atropină
- Neostigminä
- Propranolol
- Guanetidină
- Rezerpină
- Diazoxid
- Insulina
- Biguanide
- Glucocorticoizi
- ACTH
- celelalte antibiotice
- Digitalină
- Dicumarol
- Clofibrat
- Vit. B
- Vit. C

* Droguri care produc porfirie experimentală şi pentru care nu există documentaţie clinică (grupa II).

** Droguri cărora nu li se cunoaşte efectul patogen şi sunt obiect de divergenţă în literatură.

Porfiria cutanea tarda

Definiţie : Afecţiune care se caracterizează prin fragilitate mecanică şi apariţia de flictene la nivelul tegumentelor expuse la lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia: Este insuficient înțeleasă. Se pare că este vorba de un defect parțial al uroporfirinogen III — sintetazei, ducând la o excreție urinară de uroporfirină mai mare decât eliminarea de coproporfirină, asociată cu un deficit de uroporfirinogen decarboxilază. Un deficit parțial pare să fie prezent în ficatul tuturor pacienților cu porfiria cutanea tarda.

Factorul genetic joacă un rol în patogenia bolii, dar și factorii de mediu și o serie de situații dobândite. Fierul alimentar, ingestia de etanol și unele medicamente (mai ales estrogeni) pot provoca creșterea producției de porfirine, aparent acționând concertat cu defectul genetic amintit, ducând la compromiterea sintezei hemului la nivelul formării de uroporfirinogen III.

Debutul bolii este insidios, pacienții remarcând apariția leziunilor cutanate, odată cu expunerea la soare. Traume ușoare ale dosului mâinilor, brațelor, feței sau picioarelor, duc la formarea de vezicule, care se rup, formând o plagă deschisă, care se vindecă uneori prin formarea unei cicatrice; uneori pot apare modificări sclerodermoide sau hipertrichoză. Anamneza poate releva în istoric un consum sugestiv de etanol sau o afecțiune hepatică cronică. Examenul histopatologic al ficatului nu relevă modificări semnificative, deși uneori s-au observat hepatoame cu concentrație crescută de porfirine. Asocierea afecțiunii cu lupusul eritematos diseminat, hemocromatoză sau diabetul zaharat a fost observată. Urina pacienților este roșu-oranj sau maronie. Conținutul în uroporfirine este crescut, manifestările cutanate fiind asociate cu o concentrație mai mare de 800 microg/24 ore (N sub 50 microg/24 h).

Tratamentul se referă la evitarea factorilor posibili agravanți: fier, estrogeni, alcool sau expunerea la unele noxe chimice, ceea ce poate duce la diminuarea manifestărilor clinice. Uneori flebotomia cu îndepărtarea fierului din ficat este indicată. Cu monitorizarea nivelului hemoglobinei se pot extrage 500—1 000 ml de sânge odată sau de două ori pe lună, până când nivelul porfirinelor diminuă.

La pacienții care nu tolerează flebotomia, se poate administra clorochin în doze mici, dar care este grevată de riscul hepatotoxicității, ceea ce necesită o atentă monitorizare hepatică. Plasmafareza poate fi utilă uneori, iar cremele protective și betacarotenul nu și-au dovedit eficiența în prevenirea leziunilor cutanate induse de lumină. Dacă factorii patogenici de mediu sunt eliminați, se observă un răspuns clinic la toți pacienții.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

BOLI REUMATISMALE

INTRODUCERE

Constantin I. Negoiță

Noțiunea de reumatism derivă de la cuvântul grec *rheuma* (curgere) întrucât, conform concepției antice umorale a lui Hipocrat, boala ar fi condiționată de o secreție muco-seroasă, care se scurge din creier, prin lama ciuruită. Acest concept a fost ulterior combătut (printre alții de Schneider).

Este vorba de afecțiuni ale aparatului locomotor (țesutul mezenchimal), diferite etiopatogenetic și clinic, al căror caracter comun îl constituie „durerea la nivelul aparatului locomotor", însoțită cel mai adesea de o limitare a mișcărilor (W. Müller și R. Boos).

După I. Stoia, înțelegem prin reumatism un grup de afecțiuni care au comun :

— o alterare nesupurativă, inflamatorie sau degenerativă a țesutului mezenchimal și derivatelor sale ;

— clinic : durere, impotență funcțională, deformări și anchiloze ;

— etiologic : cauze multiple și un teren predispus.

Trebuie adăugat că, în unele cazuri, afecțiunile reumatismale se însoțesc și de atingeri ale organelor interne (cord, pleură, pulmon etc.).

Există clasificări numeroase ale bolilor reumatismale, care au la bază criterii diferite (etiologie, anatomo-clinic, clinic etc.).

În genere, în cadrul reumatismului, se pot deosebi patru grupe principale (W. Müller și R. Boos) :

1. procese inflamatorii ale articulațiilor și coloanei vertebrale ;
2. boli degenerative ale articulațiilor și coloanei vertebrale ;
3. afecțiuni reumatice ale părților moi ;
4. tablouri clinice parareumatice, în care durerea în structurile articulare ale aparatului locomotor nu reprezintă decât o manifestare a altor afecțiuni.

În tabelul 8.1 redăm o clasificare a bolilor reumatice, în acord cu recomandările O.M.S. și ale A.R.A.

Afirmarea diagnosticului „reumatism" este vagă, deseori supusă erorii, fiind necesar să se precizeze entitatea nosologică cât mai detaliat posibil.

Tabel 8.1

Clasificarea bolilor însoțite de simptome reumatice

A. *Boli inflamatorii articulare și ale coloanei vertebrale*	1. *Artrite și spondilite de origine neclară* Poliartrită cronică (Artrită reumatoidă) Artrită juvenilă (inclusiv morbus Still)

Scanned with OKEN Scanner

	Artrită psoriazică Morbus Reiter Spondilită ankilozantă Reumatism palindromic Hidartroză intermitentă 2. *Artrite para- şi postinfecţioase* Reumatism articular acut Alte artrite para- şi postinfecţioase 3. *Artrite alergice* 4. *Colagenoze* Lupus eritematos sistemic Polimiozită şi dermatomiozită Sclerodermie sistemică progresivă Panarteritis nodosa şi alte vasculite Polimialgia rheumatica
B. *Boli reumatice degenerative*	1. *Artroze ale articulaţiilor extremităţilor* Forme primare (mono- şi poliartroze) Forme secundare (în special monoarticulare) 2. *Procese degenerative ale coloanei vertebrale* Discopatie (condroză şi osteocondroză), cu sau fără hernie de disc, cu şi fără spondiloză, spondilartroză 3. *Procese degenerative cu alte localizări*
C. *Reumatism extraarticular (al părţilor moi)*	1. *Boli ale ţesutului conjunctiv şi grăsos subcutanat* — inflamatorii (diferite forme de paniculite) — neinflamatorii (paniculoză şi lipomatoză) 2. *Boli ale musculaturii* — inflamatorii (miozite) — neinflamatorii (mialgii, miopatii, mioze, tendomioze) 3. *Boli ale aponevrozelor, tendoanelor şi locurilor de inserţie ale aponevrozelor* — inflamatorii (tendinite, tenosinovite, tendinite ale inserţiilor) — neinflamatorii (tendinoze, tendinoze ale inserţiilor) 4. *Boli ale fasciilor* (fasciite, fascioze) 5. *Boli ale burselor* (bursite) 6. *Boli combinate ale părţilor moi* (periartropatii) 7. *Boli sistemice ale părţilor moi* (tendomiopatie generalizată = sindromul fibrozitei generalizate)
D. *Boli parareumatice*	1. *Boli însoţite adesea de o artrită sau spondilită* Sindrom Sjögren Sarcoidoza Boli intestinale (colita ulceroasă, enterocolita regională, boala Whipple) Morbus Behçet

Scanned with OKEN Scanner

2. *Sindroame reumatice în boli endocrine și metabolice*
   Guta
   Chondrocalcinoza (pseudoguta)
   Periartrita calcară generalizată
   Ochronoza
   Diabetul zaharat
   Acromegalia
   Mixedem
   Hemoglobinopatii
3. *Sindroame reumatice în boli de sânge*
   Hemofilia și parahemofilia
   Hemoglobinopatii
   Leucoze
4. *Sindroame reumatice în bolile organelor interne*
   Inimă, plămâni, stomac-intestin, ficat, rinichi, pancreas
5. *Sindroame reumatice în neoplasme*
   Tumori benigne ale țesutului de susținere
   Tumori maligne ale țesutului de susținere
   Sindroame parancoplazice, în special osteoartropatia hipertrofică
6. *Sindroame reumatice în bolile neurologice*
   Artropatia neuropatică
   Algodistrofia (morbus Südeck)
7. *Sindroame reumatice în bolile oaselor și cartilajelor*
   Osteoporoza
   Osteomalacia
   Hiperparatiroidism (primar și secundar)
   Morbus Paget
   Tumori osoase benigne și maligne, metastaze osoase
   Osteomiolită
   Periostită
   Necroze osoase avasculare
8. *Sindroame reumatice în leziuni traumatice articulare*
   Artropatia traumatică
   Boala chesoanelor
9. *Sindroame reumatice în boli ortopedice*
10. *Sindroame reumatice în boli psihiatrice*
11. *Sindroame reumatice în boli ginecologice*

Bolile reumatismale prezintă o importanță medico-socială prin frecvența lor în populație. Astfel, morbiditatea anuală este apreciată în jur de 4%, iar din morbiditatea generală, reumatismul atinge un procent de 16% (în țările europene). În al doilea rând, bolile reumatismale, prin incapacitatea (temporară sau definitivă) de muncă, cu scoaterea din procesul productiv, cât și prin invaliditățile sale au importanță nu numai medico-socială, ci și socio-economică.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă de aici necesitatea unui diagnostic la timp și a unei terapii adecvate, cu folosirea, pe lângă medicație, a mijloacelor balneoclimaterice, agenților fizici și kinetoterapiei. Pentru diagnostic are importanță, în primul rând, o anamneză minuțioasă și un examen fizic atent, completate cu radiografii (eventual artrografie sau scintigramă articulară). Un aport interesant îl aduc variate date de laborator : serologice (factorul reumatoid, anticorpii antinucleari, titrul ASLO), electroforeza proteinelor, dozarea acidului uric, fierului și cuprului, a VSH, fibrinogenului și proteinei C reactive, a HLA-B27, analiza lichidului articular, biopsia sinovială etc.

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Constantin I. Negoiță

Reumatismul articular acut (sin. febra reumatică, poliartrita reumatismală acută) este sechelă poststreptococică nesupurativă și întârziată, care prinde în special articulațiile și inima (Danielopolu vorbea de „reumatism cardioarticular specific").

Într-adevăr, adagiul lui Areteus din Cappadocia : „adevărata cauză a reumatismului o cunosc numai zeii, iar cea posibilă și oamenii", în genere valabil, nu se potrivește reumatismului articular acut (RAA), care este deplin dovedit a fi o reacție alergohiperergică, determinată de streptococul β-hemolitic grupa A (după R. Lancefield). Numeroase argumente experimentale, epidemiologice, clinice serologice și terapeutice pledează în favoarea acestei afirmații (tabel 8.2).

Patogeneză

Deși cauza RAA este bine cunoscută, mecanismul reacției hiperergice este încă obscur în bună parte. S-au propus 4 teorii cu privire la modul în care streptococul A produce răspunsul inflamator al țesutului conjunctiv în RAA ;după Bisno) : 1. invazia directă a țesutului de streptococ sau variante ale microbului, având pereți incompleți ; 2. efectele toxice ale produselor streptococice, în special streptolizinele O și S, ambele putând iniția leziunea tisulară ; 3. o reacție tip boala serului, mediată de complexe antigen-anticorp ; 4. fenomen „autoimun" indus de asemănarea dintre antigenii streptococici și cei ai țesutului uman.

Existența „intervalului liber" 7—14 (21 zile) între angina/faringita streptococică și declanșarea bruscă a manifestărilor articulare din RAA arată că este vorba de o sensibilizare (reacție alergică) prealabilă a organismului cu streptococ β-hemolitic grupa A (în acel moment, streptococul nu se mai găsește în tamponul faringian al bolnavului — „criminalul a fugit de la locul crimei"). Apoi, pe de o parte, doar 0,5—3% din bolnavii cu infecții streptococice (copii, adolescenți, adulți tineri)

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 8.2

Reumatismul articular acut este o streptocoză (schiță cronologică)

1831	Bouillaud demonstrează legătura dintre rheumatismus externus (articular) și rheumatismus internus (endopericardita), enunțând așa-zisele legi ale coincidenței.
1880	Heunter și Jürgensen afirmă natura infecțioasă a RAA.
1882	Sahli precizează rolul streptococului în declanșarea infecției (epidemii în școli, unități militare etc.).
1913	Müller și Weintraub arată asemănarea RAA cu boala serului și sugerează ipoteza că ar fi vorba de o manifestare de tip anafilactic (ipoteză reluată și confirmată, după 1920, de numeroși cercetători (Friedeberger, Klinge ș.a.).
1930—1949	Producerea experimental de artrite și cardite prin : inj. de ser heterolog (cal, porc etc.) la iepuri (Klinge, 1930) ; inj. i.v. de streptococi omorâți prin căldură, după prealabilă administrare subcutanată de streptococi de la bolnavi cu RAA (Magrassi, 1933) ; inj. i.v. de extracte de streptococi hemolitici A la iepuri sensibilizați anterior prin inj. i. dermice din aceste extracte (Goldie, 1938) etc.
1932—1933	Prezența în serul bolnavilor cu RAA de titruri ridicate de anticorpi specifici streptococului beta-hemolitic A : antistreptolizi-
1948	Eficiența penicilinei în tratamentul infecțiilor streptococice și pronele O și S, antistreptokinaza, antistreptodornaza (anti-DNA). filaxia RAA.

contractează un RAA, pe de altă parte cardita reumatică apare într-un procent variind între 37—50 (75)% dintre bolnavii cu RAA (în raport cu vârsta). Intervine deci un mod particular (așa-zisul factor X al lui Coburn) de răspuns al organismului, în raport cu producția în cantități foarte mari de anticorpi împotriva streptococului A. Predispoziția de a contracta un RAA încriminează de asemenea rolul factorului familial. La persoane care trăiesc în aceleași condiții de mediu, într-o colectivitate (kibuț), s-a demonstrat o frecvență semnificativă mai ridicată la copiii ai căror părinți avuseseră deja o atingere reumatică ; de asemenea concordanța era mai mare la germenii homozigoți decât heterozigoți.

În desfășurarea RAA, Coburn deosebea 3 faze (cit. Müller și Boos) :

1. sensibilizarea organismului printr-o infecție anterioară cu streptococ A ;
2. timp de latență, necesar dezvoltării hiperergiei ;
3. apariția bruscă a reacției hiperergice, sub forma atacului de RAA.

Dacă reacția hiperergică este admisă, mecanismul imun (celular, umoral, autoimun) cere încă a fi aprofundat. Imunitatea celulară a acuzat complexe imune antigeni streptococici și anticorpii corespunzători (împreună cu fixarea complementului), precum și reacții imune celulare față de streptococ și componentele sale.

Opinia preponderentă astăzi este în favoarea unei tulburări „autoimune", în sensul că leziunile tisulare sunt mediate de răspunsul imunologic propriu organismului uman față de infecția streptococică acută.

Scanned with OKEN Scanner

Două reacții încrucișate între antigenele streptococului și cele ale miocardului constituie elemente de sprijin în favoarea rolului lor în patogeneza leziunilor miocardice din RAA :

1. proteina M (Kaplan) — un constituent al peretelui celular al streptococului (fig. 8.1) — dă o reacție încrucișată („cross reacting antigen") producând anticorpi care se fixează atât pe sarcolema și sarcoplasma subsarcolemică din fibra miocardică, cât și pe substanțe ale streptococului : acești anticorpi au fost puși în evidență la majoritatea pacienților cu RAA;

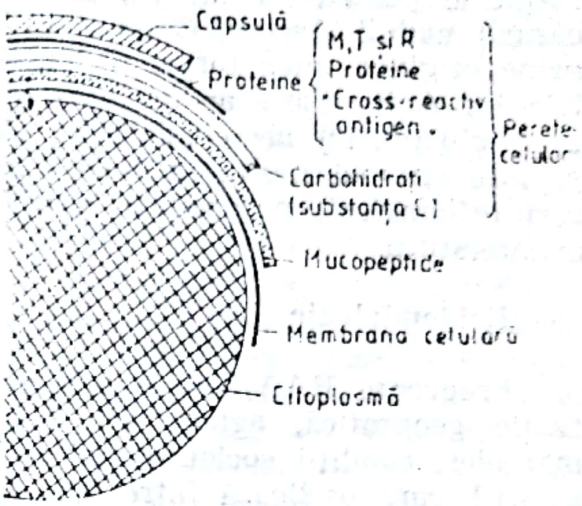


Fig. 8.1. Structura peretelui celular al streptococului.

2. substanța C (McCarthy) — un carbohidrat din peretele celular al streptococului — conține drept component activ N-acetil glucozamina, o glucoproteină din țesutul conjunctiv uman, dar și valvele cardiace umane. Acești anticorpi încrucișați pot fi importanți pentru patogeneza carditei reumatice, dovadă în acest sens fiind faptul că nivelul seric al anticorpilor față de substanța C rămâne ridicat ani de zile la bolnavi cu valvulită reumatică, scăzând evident dacă se execută rezecția valvei.

Concluzia acestor fapte a fost că leziunile miocardice din RAA sunt rezultatul unui mecanism autoimun (ca o boală autoîntreținută), indus prin antigenele streptococice.

Imunității celulare în RAA i s-a acordat un rol mai redus, argumentat prin :

— capacitatea citotoxică, pentru celulele cardiace alogenice (cultivate de la animale fetale sau neonatale), a limfocitelor obținute din ganglionii limfatici sau splina animalelor imunizate cu diverse preparate streptococice ;

— reactivitatea celulară exagerată, față de constituenții streptococici (în special antigene ale membranei celulare streptococice), dovedită prin testul inhibiției migrării in vitro a limfocitelor, întâlnite la bolnavii cu RAA.

Pentru Burch și Giles, infecția streptococică ar activa un virus latent din endocard.

Leziunile reumatice sunt reprezentate *anatomopatologic* prin nodulul lui Aschoff-Geipel, considerat patognomonic la om (miocardita reumatică). Leziunea începe prin tumefierea fibrinoidă a substanței fundamentale și necroza fibrinoidă a fibrelor de colagen. Urmează proliferarea celulară, formată din celule rotunde sau ovale, cu citoplasma bazofilă. Ulterior, celulele iau o formă în fus, aranjându-se într-o anumită ordine. Granulomul se cicatrizează treptat. Încă din 1933, Klinge a deosebit 3 etape ale unui ciclu în evoluția leziunilor anatomopatologice din RAA : fibrinoid-granulom-cicatrice ; 30 ani mai târziu (1963)

Scanned with OKEN Scanner

Fassbender a conturat 3 forme particulare ale inflamației reumatice : forma productivă, forma exudativă și forma mioagresivă, cărora le corespund anumite particularități clinice. Examenele anatomopatologice, efectuate pe urechiușa auriculelor obținute în cursul intervențiilor chirurgicale pentru leziuni valvulare reumatice, au găsit (studiu pe 1000 cazuri) noduli Aschoff-Geipel, în 30—40% cazuri. Controversată rămâne originea unor forme de celule din nodulul Aschoff-Geipel : celulele lui Anitschkow ar deriva din mezenchim (de unde denumirea de „cardiohistiocit") iar celulele lui Aschoff („în ochi de bufniță") celule gigante cu mai multe nuclei — din marile histiocite. În rest, modificări inflamatorii nespecifice, sub formă de infiltrate limfoplasmocitare în interstițiu.

Epidemiologie

Frecvența RAA este condiționată de factori climatici, anotimp, situație geografică, aglomerări (școli, universități, unități militare) și, mai ales, condiții socioeconomice. Diversele statistici arată o frecvență a RAA care oscilează între 0,3—7,7% (la 10 000 locuitori). În majoritatea țărilor europene (inclusiv România), se dovedește o recesiune a RAA și sechelelor sale cardiace, în bună parte datorită unei antibioterapii aplicate corect în fața oricărei angine/faringite streptococice și unor programe de luptă împotriva RAA. Numărul copiilor atinși de RAA a scăzut evident, iar mortalitatea prin cardită reumatică s-a redus (de la 20% la 2%). În Danemarca, în perioada 1900—1958, frecvența RAA a scăzut de la 2,15‰ la 0,2‰. În viitor, există speranța scăderii treptate a cardiopatiilor valvulare câștigate, sechele a RAA.

Tablou clinic

În circa 60—80% cazuri atacul reumatismal acut este precedat de o infecție streptococică prodromală, sub forma cel mai des a unei *angine eritematoase* („angina roșie" — Lasègue), cu disfagie și dureri iradiate în urechi, mult mai rar o faringită, rinită sau sinuzită ; de notat faptul că infecția streptococică premergătoare poate fi uneori total inaparentă. Vârsta apariției RAA este între 6—16 ani, mai rar după 20 ani și excepțional după 30 ani.

După „intervalul liber" (de latență), de 7—21 zile, se instalează brusc *fenomenele generale* și articulare. Manifestările generale constau în febră (38—40°C), uneori atingând 42°C (forma hiperpiretică), însoțită de două semne tipice : sudori abundente, acide și o paloare specială a feței (nu numai expresia unei anemii). În plus inapetență, astenie, sete, limbă saburală. În momentul apariției manifestărilor generale, angina este dispărută (aproape complet).

Manifestările articulare îmbracă aspectul unei poliartrite acute cu următoarele caracteristici : fluxionară (instalată în câteva ore), fugace (dispare în câteva zile) și migratorie (se mută, „sare", de la o articulație la alta). Articulațiile prinse prezintă caracterele clasice inflamației : tumefacție, roșeață și căldură locală, în afara durerilor vii, imobilizând pe bolnav la pat („paralizie" — incapacitate de a se mișca). Bolnavul pune articulațiile respective în poziție de relaxare antalgică.

Scanned with OKEN Scanner

Localizările articulare sunt : genunchii (90%), apoi articulațiile tibiotarsiană, cotul, pumnul — deci articulațiile mari ; excepțional articulațiile mici, de la mâini sau șoldul, umărul. Deseori se acumulează revărsate lichidiene în cavitatea articulară (ex. la genunchi). Astăzi se întâlnesc forme atipice incomplete („bastarde"), în care fie manifestările generale sunt șterse, fie manifestările articulare se rezumă doar la artralgii (absența semnelor de inflamație).

Manifestările cardiace, de cea mai mare importanță, sunt detaliat expuse în capitolul 2 (cardita reumatică). Atingerile cardiace pot lăsa adesea sechele indelebile, invaliditate pe viață, ele determinând prognosticul îndepărtat al RAA, în timp ce poliartrita nu lasă vreo urmă, aforismul lui Lasègue fiind și astăzi valabil : „le rheumatisme aigu lèche les jointures, la plèvre, les meninges même, mais il mord le coeur".

Un loc aparte — în afara simptomelor generale și manifestărilor cardiace și articulare — îl ocupă *manifestările cutanate :* nodozitățile hipodermice („noduli rheumatici" — Meynet) situate la cot, pumn, antebraț, mai rar de-a lungul apofizelor spinoase ale vertebrelor sau frunte și eritemul cutanat, sub forma de erythema marginatum (Besnier) sau annulare (Lehndorff și Leiner), sub aspectul unor pete rozbrun, ușor proeminente, nepruriginoase, dispuse inelar sau în ghirlande, policiclic ; mai rar se prezintă ca erythema nodosum sau multiforme. Pentru a oferi o idee asupra frecvenței diferitelor manifestări arătăm următoarele (după Marczek, 1977) : poliartrită —76%, cardită —42%, coree acută —8%, erythema marginatum — 4% și noduli subcutanați — 1%.

Alte manifestări (mai rar întâlnite) :

— manifestări respiratorii : pleuritis sicca sau exsudativa, fugace, adesea bilaterală, uneori însoțită de pericardită — peritonită (poliserositis rheumatica) ; alteori pneumonii reumatice, mai des prin suprainfecții secundare ;

— manifestări renale : o nefrită „de însoțire" (proteinurie febrilă) ;

— manifestări hepatice : hepatomegalie moderată, cu simptome necaracteristice în etajul superior abdominal ;

— manifestări nervoase, în special chorea minor, ce apare după stingerea poliartritei, însoțind o endomiocardită reumatică ; mișcările dezordonate, involuntare, la mâini, față (grimase) și apoi trunchi, predominând la membrele superioare, însoțite de ataxie și tulburări psihice (agitație, labilitate afectivă) orientează ușor spre diagnostic ; alteori cefalee atroce, sudorație profuză, febră foarte ridicată și manifestări psihotice acute, cu delir și eventual comă (rheumatismus cerebrale) ; manifestările nervoase sunt excepțional de rare.

Datele de laborator arată : VSH foarte accelerată (în jur de 100 mg/1 h), prezența proteinei C reactive, creșterea fibrinogenului (peste 400 mg/100 ml), hiper alfa$_2$-globulinemie, leucocitoză cu polinucleoză, creșterea cuprului seric și scăderea fierului. În afara acestui sindrom biologic de inflamație nespecifică, cel mai important este titrul ridicat față de produșii de secreție externă (exoenzime) ai streptococului, în special antistreptolizinele O (oxigen labil) și S (oxigen stabil) ; în caz de RAA titrul ASLO crește peste 250 U. Todd, uneori ajungând valori de peste 1 000—1 500 U.T. Este important a se urmări în dinamică (din 10—14 zile) acest titru ASLO, atât pentru diagnostic, cât și pentru

Scanned with OKEN Scanner

evoluția RAA (la 3—6 luni de la infecția streptococică reintră în normal, dacă nu se produce o reinfecție). Titrul ASLO poate fi completat cu cercetarea altor anticorpi: antistreptokinază, antistreptodornază (mai puțin folosite în practica curentă). Există și teste ASLO fals negative. Cercetarea autoanticorpilor față de unele componente ale peretelui celular al streptococului (proteina M sau substanța C) este mult mai puțin utilizată, dar permite concluzii patogenetice interesante.

Electrocardiograma în afara alungirii intervalului PR, poate prezenta modificări ale repolarizării ventriculare, tulburări de ritm cardiac supraventriculare, mai rar ventriculare (eventual discrete semne de pericardită, niciodată constrictivă).

Ecocardiograma, efectuată precoce și repetat poate surprinde semne incipiente de stenoză mitrală (eventual asociată cu insuficiență mitrală), un mic revărsat lichidian în pericard. Modificările valvei aortice se evidențiază mai târziu.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al RAA se bazează pe criteriile lui Jones (revizuite de Ruttstein) (tabel 8.3). Prezența a două criterii majore (cel mai adesea poliartritis și cardită) sau a unui criteriu major și două criterii minore, se consideră (experți OMS) suficiente spre a afirma cu mare probabilitate RAA, mai ales în cazul unei infecții streptococice anterioare.

Tabel 8.3

Criteriile lui Jones (revizuite) pentru orientarea diagnosticului reumatismului articular acut

Manifestări majore	Manifestări minore
Carditis	Febră
Poliartritis	Artralgii
Chorea minor	În antecedente RAA sau cardiopatie reumatică
Erythema marginatum	Modificări inflamatorii acute: VSH accelerat, proteina C reactivă prezentă, leucocitoză
Noduli subcutanați	Intervalul P—R alungit (ecg) plus: dovada unei infecții streptococice precedente (titrul ASLO crescut sau alți anticorpi; frotiu faringian pozitiv pentru streptococul grupa A; scarlatină recentă).

din Circulation 32 : 664, 1965

Desigur, criteriile emise (1941) de T. Duckett Jones pot fi criticate, mai ales la adultul tânăr sau adolescent, unde chorea minor și semnele cutanate se întâlnesc foarte rar. De aceea ele sunt doar orientative, cu rol de ghid și pentru uniformizarea criteriilor de diagnostic al RAA. La adult, diagnosticul pleacă de la poliartrita acută și semnele carditei reumatice, survenind într-un context febril, la o persoană sub 30 ani, cu antecedente recente de infecție streptococică (angină-faringită) și la care datele paracliniceeviden țiază: un sindrom biologic nespecific de inflamație, prezența anticorpilor specifici față de produșii de secreție ex-

Scanned with OKEN Scanner

ternă ai streptococului (titrul ASLO), ca și a unor modificări electrocardiografice ; proba terapeutică pozitivă (cu salicilați) poate întări bănuiala de RAA.

În interpretarea datelor de laborator, să se țină seama de purtătorii de streptococi, cum sunt elevii care în perioada iernii și toamna (începutul activității școlare) pot avea (15%) titruri ridicate, indicând doar o infecție streptococică semnificativă imunologic, nu boala RAA.

Diagnosticul diferențial se face cu acele entități clinice în care poliartrita acută este pe primul plan : poliartrita reumatoidă (factorul reumatoid prezent, semne radiografice) artrita gonococică, LES (fenomenul L.E. anticorpi antinucleari), faza preisterică a hepatitei virale (TGP) sau faza prepurpurică a bolii Henoch-Schönlein (exantem maculopapulos petesial specific) artritidic din infecții generale sau de focar, endocardita bacteriană subacută (confuzie cu recidive ale RAA), debut de septicemii (hemoculturi), sarcoidoză acută (sd. Löfgren) boala Still poliartrita reumatismală juvenilă, faza incipientă, morbus Reiter, leucoză acută (examenul sangvin periferic și puncția sternală) etc.

Prognosticul RAA este determinat de absența sau prezența (și severitatea) atingerii cardiace ;cardita reumatică), manifestările articulare dispărând fără a lăsa urme. De asemenea, trebuie să se țină seama de marea tendință la recidive.

Tratament

A. *Atacul de RAA* impune :

— *repaus* la pat, cu o alimentație ca orice boală febrilă, eventual prișnițe reci aplicate pe articulațiile dureroase ;

— *antibiotice :* Benzathin-penicilină 1,2 mil U, o injecție i. musculară unică sau Procain-penicilina 600.000 U sau penicilina V (fenoximetil peniclină) 125—250 mg (200 000—400.000 U X 4 pe zi, timp de 10 zile. În caz de alergie la penicilină : eritromicină 200 mg X 5 pe zi (deci 1 g), 10 zile. Antibioterapia are drept scop a eradica streptococul din gâtlejul bolnavului (nu influențează atacul reumatismal și nici dezvoltarea ulterioară a carditei) ;

— *antiinflamatorii* (așa-zise „antireumatice") :

a) fără semne de cardită : aspirină 90—100 mg/kg și pe zi (4—6 g pe zi), la 4 ore în primele 36 ore, apoi la 6 ore ; este necesar un nivel al salicilemiei de 25 mg la dl ; după 2 săptămâni doza se reduce la 60—70 mg/kg zilnic. Atenție la fenomenele de salicilism, eventuale hemoragii digestive (necesar asocierea vitaminei K). Durata tratamentului 6—8 săptămâni.

b) cu semne de cardită : corticosteroizi — inițial 40—60 mg/zi (prednison, prednisolon sau echivalențe) — uneori 1—1,5 mg/kg pe zi reducându-se cu 10mg la 5 zile, până la doza de 10—20 mg ; durata tratamentului va fi 4—6 săptămâni, în raport cu fenomenele clinice și sindromul biologic de inflamație. La sfârșitul tratamentului, se va continua timp de o lună cu aspirină 3—4 g pe zi, spre a evita un fenomen „rebound" (reprinderea manifestărilor articulare inflamatorii, în lipsa unei reinfecții cu streptococ). Nu există dovezi certe și consens unanim referitor la protecția inimii, oferită de corticosteroizi. În caz de

Scanned with OKEN Scanner

apariție a fenomenului „rebound", se va prelungi administrarea aspirinei la 9—12 săptămâni. De dorit ca la părăsirea spitalului VSH să fie mai mic decât 20 mm la o oră. Urmărirea medicației antiinflamatorii se face după semnele clinice (articulare, cardiace, febra) dar și biologic (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă). În prezența miocarditei reumatice, toxicitatea digitalei poate crește.. Rareori se poate impune o proteză valvulară în evoluția formei severe (modificări hemodinamice semnificative) de cardită reumatică.

B. *Prevenție*. Tratamentul corect al oricărei angine/faringite streptococice asigură prevenția „primară". Prevenția „secundară" este indicată la cei care au avut deja un atac reumatismal sau atingeri cardiace repetitive. Ea se poate executa folosind preferențial benzathin—penicilina (Moldamin, Extencilline, etc.), 1,2 mil. unități la 3 săptămâni (după Stollerman chiar la 30 zile) ; se poate folosi și penicilina V (fenoximetilpenicilina) 125 mg (200.000 U) pe zi, pe cale orală (nu este necesar 2 X 125 mg — Bisno, 1982). Tratamentul profilactic va fi urmat cel puțin 5 ani după atac (există păreri că, în caz de existență a unor leziuni cardiace, administrarea benzathin-penicilinei să se facă indefinit, momentul întreruperii fiind apreciat de medic, de la caz la caz).

Profilaxia „de masă" (în special în școli, unități militare etc.) se asigură printr-o singură injecție i.m. de benzathin-penicilină 1,2 mil. U. care exercită astfel un triplu efect : terapeutic pentru cei deja infectați, înlătură streptococul din gât (90% c) și protejează față de o reinfecție streptococică (pentru o perioadă de 4—5 săptămâni).

Amigdalectomia, contrar vechii concepții a „infecției de focar" (Bieling) nu ar scuti pe pacient de o nouă infecție streptococică. Utilitatea sa va fi apreciată judicios de specialistul ORL (abces amigdalian, cazeum în cripte).

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Veceslav Carasevici,
Corina Nacu

Poliartrita reumatoidă (sin. : artrita reumatoidă, poliartrită cronică evolutivă) este o boală sistemică, progresiv evolutivă, de etiologie necunoscută, caracterizată prin modificări inflamatorii cronice, nesupurative sinovio-articulare în special a articulațiilor mici, frecvent simetrice, asociate cu afectări viscerale.

Poliartrita reumatoidă (PR) este frecventă în zonele temperate cu climat umed și rece. În țările scandinave afectează 5—8% din totalul populației, iar în țara noastră incidența este apreciată la 1% (I. Stoia).

Etiopatogenie

Etiologia PR rămâne necunoscută. Studiile existente contribuie la cunoașterea condițiilor favorizante (sex, vârstă, ocupație, factori endocrini, neuropsihici, ge-

Scanned with OKEN Scanner

netici, erori de metabolism) și a celor determinante (infecțioase și imunologice) ale bolii.

Numeroase statistici demonstrează predominanța PR la femei (C. Gh. Dimitriu — 61%).

Debutul bolii se situează cu o incidență maximă între 30—35 ani, cu două perioade de vârf între 20—30 ani și 56—60 ani (I. Stoia și col.). Mai rar, PR apare în copilărie sau după 65 ani.

Deși nu este specifică unei profesiuni, PR este mai frecventă la cei expuși condițiilor reumatologice de viață și lucru.

Cercetări în domeniul biologiei moleculare și epidemiologiei au fundamentat ipoteza genetică, ce confirmă intervenția unor factori ereditari în etiologia PR, ce este de 2—3 ori mai frecventă la rudele bolnavilor decât la rudele lotului martor. Supoziția în legătură cu intervenția factorului genetic se bazează și pe incidența crescută a antigenelor de histocompatibilitate HLA—DR_4 la bolnavii cu PR (aproximativ 77%), comparativ cu lotul martor unde incidența este mult mai mică (27%) (Ciobanu, Bolosiu 1983).

Pe lângă factorii favorizanți, amintiți mai sus, în ultimele decenii se acordă importanță sporită infecțiilor și perturbărilor imunologice cărora li se atribuie un rol determinant.

Evoluția PR cu febră, tahicardie, splenomegalie și semne plasmatice de inflamație a justificat căutarea unor germeni microbieni, fără însă a le putea dovedi prezența în sânge, noduli subcutanați, sinovială sau lichid sinovial. Dintre aceștia un rol deosebit li s-a atribuit celor cu habitat intestinal, cum ar fi Klebsiella aerogenes și Enterobacteraerogenes ce pot produce sau dobândi antigene comune sau cu reactivitate încrucișată capabile să provoace un răspuns imun la subiecții HLA B-27 pozitivi. Concluziile de mai sus se bazează pe asocierea găsită între artrite reactive produse prin Yersinia enterocolitica și acest fenotip. Larsen arată că unele artrite cronice yersiniene după mai mulți ani de evoluție se transformă în PR cu factor reumatoid (FR).

Nu s-a putut confirma nici ipoteza infecției prin microplasmă PPLO (pleuropneumonia like organism), deși aceasta din urmă a fost izolată frecvent din lichidul sinovial la bolnavii studiați. Evoluția unor afecțiuni virale, cum ar fi: rubeola, aftoza, hepatita epidemică cu antigen HBS, mononucleoză infecțioasă cu manifestări articulare au atras atenția cercetătorilor asupra etiologiei virale în PR. Ipoteza virală este susținută și de evidențierea în sinoviala bolnavilor cu PR a unui „virus lent" (slow virus) care ar putea fi răspunzător de apariția procesului inflamator. Virusul Epstein-Barr a fost și el incriminat în patogenia PR, deoarece titrul anticorpilor dirijați contra componentelor acestuia este mai ridicat la bolnavii cu PR decât la martori.

Cercetările din ultimii ani permit o mai bună înțelegere a mecanismelor imunologice implicate în patogenia acestei boli. Se consideră astăzi PR ca o boală legată de imunoreglarea limfocitelor T macrofage. Limfocitele T constituie principala subpopulație din infiltratul sinovial, din care o mare parte sunt active: exprimă antigenele DR și receptori ai interleukinei-2 pe membranele lor celulare.

Secvența fenomenelor imunologice ar fi următoarea: antigenul responsabil de declanșarea bolii, situat undeva în sinovială, este captat de celule prezentatoare de antigen. Acestea pot fi sinoviocite A (macrofage-like), celule dendritice sau macrofage, toate exprimând puternic antigenele HLA—DR pe membranele lor celulare. Celulele prezentatoare de antigen prezintă antigenul limfocitelor T ajutătoare specifice, care sunt astfel activate, activare care se face însă în pre-

Scanned with OKEN Scanner

zența interleukinei-1. Limfocitele T activate secretă interleukina-2, interferon factor de necroză tumorală β și mediatori ce cresc activitatea fagocitară a macrofagelor.

Limfocitele ajutătoare transmit limfocitelor B semnale care fac ca acestea să prolifereze și să fie activate în celule producătoare de anticorpi. Se pare că și activarea limfocitară B necesită prezența interleukinei-1 (eliberată de macrofage), dar și a interleukinei-2 și 4 (eliberate de limfocitele T activate). Complexele imune formate prin fixarea anticorpilor pe antigenii lor specifici pot trece în spațiul articular unde fixează complementul și sunt fagocitate de polinucleare. Acest răspuns imunitar se produce în mod normal la antigeni T dependenți și încetează când antigenul este eliminat. În PR însă nu se întâmplă așa. Mai multe ipoteze încearcă să explice mecanismul. Prima teorie presupune persistența antigenului sau a componentelor acestuia în structurile articulare.

O altă ipoteză atribuie FR rol direct în patogenia bolii. FR sunt autoanticorpi formați prin stimularea antigenică a fragmentului Fc al IgG. Nu sunt specifici pentru PR, pot apare și în alte boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică), endocardita bacteriană subacută, paraproteinemii cu IgM.

FR aparțin celor trei grupe de imunoglobuline: IgA, IgG, IgM, ultima conferind serului reumatoid capacitatea aglutinantă. Nu se cunosc perfect mecanismele prin care imunoglobulinele devin antigenice, unii autori presupun că ar putea fi vorba de o modificare a glicolizării IgG. Sunt prezenți în serul bolnavului cu FR în 70—90% din cazuri.

Se pare că 10% din imunoglobulinele produse în sinovială ar fi factori principală de distrugere membranală a antigenului, prin fracțiunile care rezultă nale ale limfocitelor T supresoare induse de virusul Epstein-Barr, anomalii care ar permite acestuia să stimuleze fără nici o piedică producția lor de către limfocitele B. FR care pot fixa complementul, ar putea perpetua răspunsul inflamator formând complexe imune cu IgG sau prin autoagregare. Autoanticorpii formați în cursul bolii și dirijați contra colagenului de tip II sau a proteoglicanilor nativi sau denaturați ar putea în egală măsură să întrețină reacția inflamatorie prin aceleași mecanisme.

Complexele imune au fost identificate în sinovială, lichid sinovial și cartilaj articular. Complexele imune situate în cartilaj sunt probabil responsabile de atragerea panusului reumatoid proliferat.

Activarea complementului de către complexele imune în afară de acțiunea principală de distrugere membranală a antigenului, prin fracțiunile care rezultă din clivaj exercită efect chimiotactic asupra polinuclearelor, crește permeabilitatea capilară, eliberează histamina din bazofile și mastocite, serotonina din plachete, stimulează formarea de prostaglandine, activează procesele de coagulare și de depozitare a fibrinei și complexelor imune. Polinuclearele acumulate în număr mare, pe lângă faptul că fagocitează complexele imune devenind ragocite, contribuie și la inflamația sinovialei, fie direct prin eliberare de enzime lizozomale flogogene (fosfataza acidă, beta-glucuronidaza, proteaze și colagenaze), fie indirect prin activarea sistemului generator de kinine.

De remarcat, în încheierea acestui capitol că, deși dispunem de numeroase informații despre patogenia autoimună a PR, cunoaștem încă prea puțin despre etiologia bolii.

Leziunile anatomopatologice interesează articulațiile (sinoviala, capsula, cartilajul, epifiza osoasă), țesuturile periarticulare (tegumente, mușchi, tendoane, burse, nervi), viscerele (cordul, pulmonul, rinichii, pleura, ficatul) și sistemul nervos.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperemia și edemul sinovial din faza incipientă se însoțesc în faza proliferativă de creșterea numărului de vilozități. Sinoviala îngroșată conține infiltrate de limfocite T care sunt predominante (70%), macrofage, plasmocite, celule „dendritice", celule blastice și câteva mastocite.

Cartilajul articular și osul subcondral, nemodificate în faza de debut, vor suferi alterări grave ireversibile în perioada evolutivă : osteoporoză juxtaarticulară, eroziunea osului subcondral și pensarea progresivă a spațiului articular. În producerea acestor leziuni sunt implicate : prostaglandinele împreună cu interleukina-1 ce pot stimula rezorbția osoasă osteoclastică ; radicalii liberi (peroxidaza) care pot să diminueze viscozitatea lichidului sinovial prin degradarea acidului hialuronic și să modifice colagenul și proteoglicanii cartilajului ; colagenaza și proteoglicanaza care pot degrada și ele colagenul și proteoglicanii articulari ; panusul sinovial (fig. 8.2).

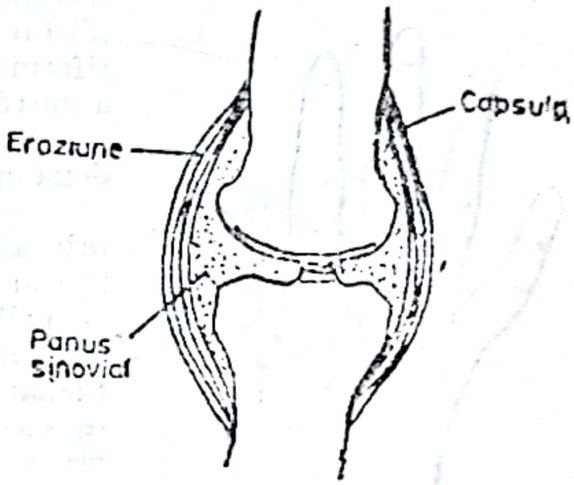


Fig. 8.2. Articulația în poliartrita reumatoidă.

Capsula și țesuturile periarticulare, inflamate la debut, în fazele avansate se vor fibroza, limitând mișcările articulare. Erodarea ligamentelor duce la instabilitate articulară, iar retracția capsulară poate fixa articulația într-o poziție vicioasă. Mușchii sunt sediul unui proces atrofic nespecific, iar tendoanele degetelor prezintă adesea leziuni necrotice ce se pot solda cu rupturi. În vecinătatea articulațiilor cotului, degetelor, rotulei și pe pielea capului pot apare noduli subcutanați formați din granuloame reumatoide.

Fiind boală sistemică, PR afectează țesutul conjunctiv în întregime, inclusiv viscerele (cord, pulmon, ficat, sistem nervos etc.), modificări care sunt descrise în capitolul următor.

Aspecte clinice

PR evoluează în patru stadii : prodromal (ce poate lipsi sau trece neobservat), de debut (insidios sau dimpotrivă subacut sau acut), de stare, caracterizat prin extinderea fenomenelor articulare și participarea evidentă la suferință a diferitelor organe și stadiul avansat, ce survine după ani de evoluție (10—20), caracterizat prin caşexie, deformări articulare accentuate și uneori complicații cardio-hepato-renale.

Stadiul prodromal ce precede instalarea fenomenelor tipice de poliartrită se manifestă necaracteristic prin astenie fizică, scădere în greutate, anorexie, tulburări vasomotorii cu răcirea extremităților, acroparestezii sau chiar fenomene Raynaud.

Debutul PR poate fi tipic sau atipic. De cele mai multe ori este insidios și progresiv, deși poate îmbrăca caracter subacut sau acut. Poate fi mono-, oligo- sau poliarticular, interesând în special articulațiile mici

Scanned with OKEN Scanner

ale membrelor. Suferințele articulare se caracterizează prin durere, redoare, fenomene inflamatorii, limitarea mișcărilor și hiperemie cutanată.

Fenomenele algice din perioada de debut se exacerbează în timpul nopții, sunt meteorosensibile și se pot asocia cu inflamații, acroparestezii și crampe musculare.

Redoarea articulară este un semn aproape caracteristic stadiului de debut. Accentuată noaptea, diminuă dimineața la mișcări uzuale sau profesionale.

Tumefierea articulară însoțește durerea și redoarea atât în stadiile incipiente cât și în cele evoluate. Localizarea inflamației la articulația interfalangiană proximală a degetelor mâinii (în special a mediusului) îi dă aspect fusiform caracteristic cu limitarea progresivă a mișcărilor (fig. 8.3).

Fig. 8.3. Poliartrită reumatoidă, stadiul incipient. Aspect de „fus" al mediusului (C. G. Dumitriu).

Stadiul clinic manifest evoluează în două etape : exsudativă și productivă.

— Etapa exsudativă se caracterizează prin afectarea stării generale, stări subfebrile sau febrile, inapetență, scădere ponderală, paliditate, astenie marcată și diminuarea capacității profesionale. Fenomenele inflamatorii articulare se extind treptat în sens centripet, cu interesarea frecventă a articulațiilor mari ale membrelor (genunchi, cot, șold, umăr, glezne) și sporadică a coloanei cervicale și a articulațiilor sternoclaviculare, temporomandibulare sau sacroiliace.

Durerea violentă sau moderată, cu caracter continuu, mai accentuată dimineața, poate fi exacerbată prin mobilizare sau presiune. Modificarea volumului articular este este determinată de proliferarea sinovială, ingroșarea capsulei și creșterea cantității de lichid sinovial, la care se asociază și edemul părților moi. Degetele devin fusiforme, iar articulațiile genunchilor, coatelor, gleznelor devin globuloase.

Limitarea mișcărilor active și pasive poate merge uneori până la impotență funcțională accentuată, iar afectarea inegală a grupelor musculare contractate generează deformații și devieri.

— *Etapa productivă* se caracterizează prin *dureri, deformări* și *anchiloze articulare*. Cele mai importante modificări apar la degetele mâinii. Ele pot fi deviate cubital, deformate în „butonieră", „gât de lebădă", în „M", cu mâna „în gheară" sau hiperextensie (fig. 8.4.). La picioare apar „halus valgus", aplatizare prin prăbușirea boltei plantare, degete în ciocan, uneori picior echin.

Cartilajul este invadat de țesut fibros care poate determina la început anchiloza fibroasă, urmată în faza finală de anchiloză osoasă.

Fenomenele extraarticulare sunt frecvente. Afectarea musculară din faza incipientă se manifestă prin mialgii asociate la început cu contractură iar mai târziu cu atrofie ce interesează mai ales mușchii mâinii și cvadricepsul (S. de Sèze).

Scanned with OKEN Scanner

Tegumentele palmare sunt subțiri și transparente. Relativ frecvent, apar crize de tip Raynaud. *Unghiile* sunt uscate, friabile cu striuri longitudinale, iar *părul* este uscat, se depigmentează și cade. *No-*

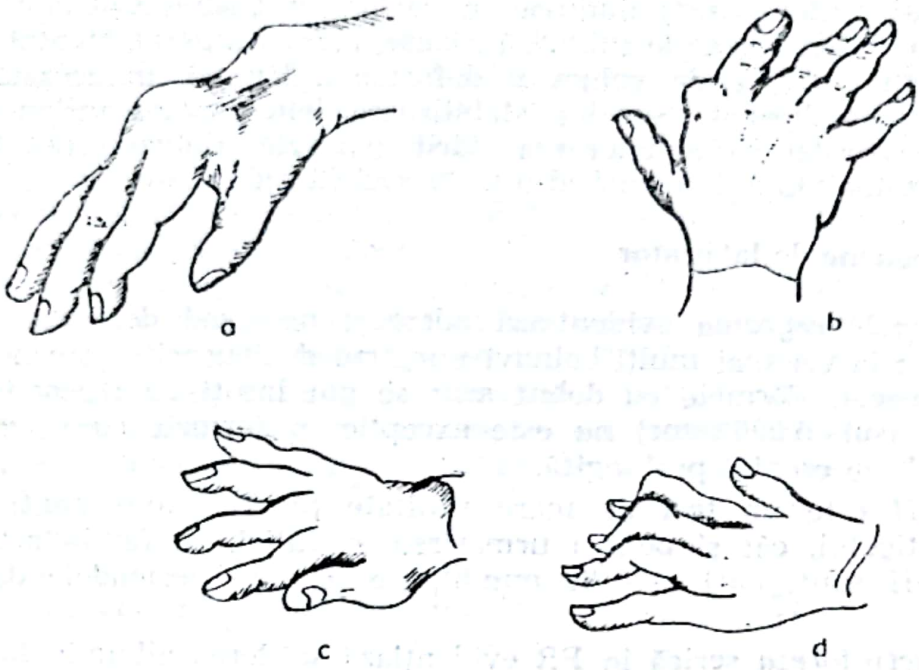


Fig. 8.4. Aspectul mâinii în poliartrita reumatoidă :
a — deformație în „spate de cămilă" ; b — deviație cubitală a degetelor ; c — deformație în „gât de lebădă" ; d — deget în „butonieră".

dulii subcutanați se localizează mai frecvent pe fața posterioară a antebrațului (mai jos de olecran), fața dorsală a degetelor și mai rar pe occiput, rotulă sau sacru. De mărimea unui bob de mazăre sau mai mari, nu aderă la piele și nu sunt dureroși.

Adenopatia relativ frecventă (30 %, Bauer și col.) apare în primele săptămâni de boală în vecinătatea articulațiilor afectate, este persistentă și rezistentă la tratament. 5—10 % din poliartrite (mai frecvent formele cu adenopatie) pot evolua cu splenomegalie moderată și leucopenie, constituind sindromul Felty (S. de Sèze).

Dintre *modificările oculare*, irita și iridociclita sunt mai frecvente (3,5%, Șt. Șuteanu). Keratoconjunctivita uscată asociată cu artropatii de tip reumatoid fac parte din manifestările sindromului Sjögren.

Leziunile endo-, miopericardice, tulburările de irigație coronariană sau de conducere sunt semnalate în proporție relativ mică, ce variază între 2—8 % din cazuri.

Pe lângă *tulburările circulatorii* de diferite tipuri ce pot fi întâlnite în faza prodromală trebuie amintită vasculita ce se poate confunda cu poliarterita nodoasă.

Manifestarea pulmonară cea mai frecventă este fibroza interstițială. Afectarea pleurală este mai rară.

Manifestările digestive sunt dominate de achilia gastrică cu anorexie care este relativ frecventă în cazurile avansate. Hepatita reumatoidă, descrisă de unii cercetători, se aseamănă din punct de vedere clinic și biologic cu hepatita cronică persistentă.

Scanned with OKEN Scanner

Complicația renală obișnuită (confirmată biopsic) este amiloidoza ce apare în proporție de 5—20% (A. Duțu).

Stadiul avansat se caracterizează prin alterarea profundă a stării generale, denutriție și infirmitate accentuată. Bolnavii se deplasează cu multă dificultate, sprijinindu-se în cârjă sau baston sau sunt imobilizați la pat. Tegumentele subțiri, lucioase, adesea hiperpigmentate acoperă articulațiile mărite de volum și deformate. Uneori, în această situație de mari handicapați, survine stabilizarea fenomenelor inflamatorii articulare paralel cu ameliorarea stării generale. Bolnavii pot trăi până la vârste înaintate desfășurând o viață socială redusă.

Examene de laborator

Hemoleucograma evidențiază adeseori un grad de anemie ferorezistentă ; la cei mai mulți bolnavi numărul de leucocite este normal sau ușor crescut. Formele cu debut acut se pot însoți cu leucocitoză. Leucopenia (sub 5 000/mmc) nu este excepție în formele cu splenomegalie sau evoluție cronică prelungită.

VSH este un test de mare utilitate practică atât pentru fixarea diagnosticului, cât și pentru urmărirea evoluției. În fazele active valorile VSH sunt mari (40—80 mm/h), ele scad în perioadele de ameliorare.

Electroforeza serică în PR evidențiază scăderea albuminelor și creșterea globulinelor. În stadiile incipiente sunt crescute $alfa_2$ — globulinele, iar în formele evoluate crește gamaglobulinele.

Imunelectroforeza proteinelor serice indică scăderea serinelor și creșterea tuturor tipurilor de imunglobuline, în special IgM și IgG.

Proteina C reactivă este prezentă la majoritatea bolnavilor. Deosebit de sensibilă în evidențierea fenomenelor inflamatorii, poate precede accelerarea VSH.

Ceruloplasmina, indicator al inflamației cronice acutizate prezintă creșteri semnificative corelate cu hipercupremia și hiposideremia (Ciobanu, Bolosiu 1983).

Reacția Waaler-Rose și *testul Latex*. Teste de aglutinare cu o oarecare specificitate în PR, fiind pozitive la aproximativ 80% din bolnavi, reacția Waaler-Rose (pozitivă la un titru egal sau mai mare de 1/64) și a latexului (pozitivă când titrul este egal sau mai mare de 1/40) constituie un sprijin real în fixarea diagnosticului. Testul Waaler-Rose este mai sensibil și mai specific decât latex-aglutinarea. Ambele teste au însă dezavantajul de a se pozitiva tardiv (6 luni — 2—3 ani), de a rămâne sau de a fi pozitive în alte afecțiuni sau chiar la sănătoși. Cele mai sensibile metode de determinare cantitativă a FRIgM sunt : radioimunotestul (RIA) și ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).

Testul rozetei reumatoide (imunocitoaderență) este foarte util în practică întrucât ajută la fixarea diagnosticului precoce (în primele 6 luni de evoluție), atât a PR seropozitive, cât mai ales a celor seronegative.

Imunofluorescența. Anticorpii antinucleari sunt prezenți la aproximativ 30% din bolnavii cu PR cu evoluție prelungită și severă, complicată cu leziuni vasculare.

Celulele lupice, evidențiate la 5—10% din bolnavi, au aceeași semnificație ca și anticorpii antinucleari.

Scanned with OKEN Scanner

Complementul seric, normal în plasmă și scăzut în lichidul sinovial reumatoid, este util în diagnosticul diferențial cu lupusul eritematos sistemic unde este mult scăzut atât în plasmă cât și în lichidul sinovial.

Lichidul sinovial din PR posedă toate caracteristicile lichidelor aseptice de origine inflamatoare, dar și un număr de particularități care-l pot individualiza față de revărsatele nereumatismale : prezența FR, ragocitoză (leucocite cu incluziuni citoplasmatice care conțin FR) peste 20%, scăderea viscozității, celularitate peste 3 000 elemente/mmc, polinucleare peste 50%, activitate complementară scăzută. Studiul ragocitului în lichidul sinovial are importanță deosebită atât pentru diagnosticul precoce, cât și pentru confirmarea diagnosticului de PR, fiind prezent într-un procent foarte ridicat.

Examenul radiologic în formele incipiente de PR evidențiază osteoporoză difuză sau omogenă, uneori cu microgeode la nivelul extremităților osoase, în special la mâini (semn important și precoce) la care se asociază imaginea determinată de tumefierea părților moi (fig. 8.5). În stadiile mai evoluate, osteoporoza subcondrală se accentuează, apar micro- și macrogeode cu eroziuni marginale ale extremităților osoase, pensarea spațiului articular. În formele avansate vom remarca neregularități ale suprafețelor articulare, subluxații, dispariția spațiilor articulare (fuziunea oaselor carpului, sudarea epifizelor) ca urmare a distrugerii cartilajului articular, multiplicarea geodelor, rezorbții osoase, telescopări, hipertrofii osoase în special la nivelul articulației genunchiului. Pe radiografia cervicală de profil se poate constata subluxație atlo-axoidiană.

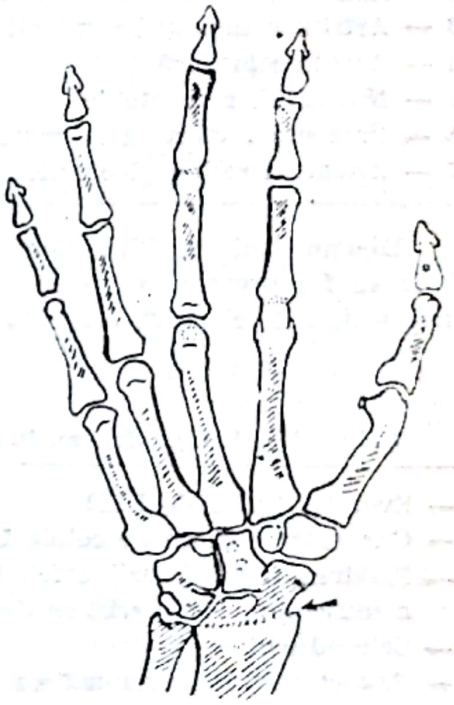


Fig. 8.5. Debut de poliartrită : calcifiere în bandă a corpului epifizelor, microgeode, pensări ale câtorva interlinii (J. Chabot).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv al PR este ușor de stabilit în formele mai evoluate spre deosebire de cele incipiente, când este util uneori să recurgem la ajutorul unor criterii.

Asociația Americană de luptă împotriva Reumatismului (ARA) a elaborat criterii atât pentru fixarea diagnosticului de PR (tab. 8.4 și 8.4 bis) cât și pentru excluderea acestuia (tabel 8.5).

Tabel 8.4

Criteriile ARA pentru diagnosticul poliartritei reumatoide

— Redoare articulară matinală
— Durere la mobilizare (cel puțin a unei articulații)
— Tumefierea părților moi (cel puțin a unei articulații)
— Tumefierea altei articulații, la un interval mai mic de 3 luni
— Tumefierea articulară simetrică

Scanned with OKEN Scanner

— Nodozităţi subcutanate
— Leziuni radiologice tipice
— Reacţii de hemaglutinare (sau alt test care evidenţiază factori reumatoizi)
— Cantitatea mică de mucină în lichidul sinovial
— Prezenţa unor alterări histologice în sinovială
— Prezenţa leziunilor histologice caracteristice ale nodulului reumatoid în nodozităţile subcutanate

PR clasică : 7 criterii cu persistenţă minimă de 6 săptămâni
PR definită : 5 criterii cu persistenţă minimă de 6 săptămâni
PR probabilă : 3 criterii cu persistenţă minimă 4 săptămâni
PR posibilă : 2 criterii

Tabel 8.4 bis

Criteriile ARA pentru diagnosticul de PR, revizuite în 1987

1 — Redoare matinală
2 — Artrită la cel puţin 3 articulaţii
3 — Artrita articulaţiilor mâinii
4 — Artrita simetrică
5 — Nodozităţi reumatoide
6 — Prezenţa factorului reumatoid în ser
7 — Anomalii radiologice tipice

Diagnosticul de PR : când există cel puţin 4 criterii ; criteriile 1 la 4 trebuie să fie prezente timp de cel puţin 6 săptămâni. Nu se mai utilizează denumirea de PR „clasică", „definită", sau „probabilă".

Tabel 8.5

Criteriile ARA pentru excluderea poliartritei reumatoide

— Evoluţie tipică de LED
— Concentrare mare de celule LE
— Slăbirea musculaturii cefei, trunchiului şi faringelui sau tumefacţie persistentă a muşchilor, caracteristice dermatomiozitei
— Sclerodermie
— Aspect clinic de reumatism poliarticular acut cu artrite fugace şi endocardită, mai ales dacă se însoţeşte de noduli subcutanaţi, eritem marginat sau coree
— Aspect clinic de gută
— Tofusuri
— Aspect clinic de artrită infecţioasă
— Bacili Koch în articulaţie, sau probă histologică pentru tuberculoză articulară
— Aspect caracteristic de tuberculoză articulară
— Aspect caracteristic de sindrom Reiter
— Aspect caracteristic de sindrom umăr-mână
— Aspect de osteoartropatie hipertrofiantă pneumatică
— Aspect clinic caracteristic de neuroartropatie
— Prezenţa acidului homogentizinic în urină
— Evidenţa histologică de sarcoidoză cu test Kweim pozitiv

Prezenţa oricărui din aceste criterii exclude diagnosticul de PR

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul complet al PR include în mod obligatoriu precizarea capacității funcționale (CF). Steinbrocker elaborează o serie de criterii (tabel (8.6) în baza cărora diagnosticul funcțional este împărțit din punct de vedere al capacității în 4 grade: I capacitate funcțională completă, II normală, III limitată și IV infirmitate marcată.

Tabel 8.6

Diagnosticul funcțional în poliartrita reumatoidă

CF completă cu posibilitatea de a exercita normal profesiunea
CF normală cu durere și redoare la una sau mai multe articulații
CF limitată permițând bolnavului numai o parte din ocupațiile uzuale și propria îngrijire
Infirmitate: bolnavul imobilizat la pat (fotoliu) nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu dificultate

după Steinbrocker

Tabel 8.6 bis

Criterii ARA pentru diagnosticul funcțional

Clasa I	: Capacitatea funcțională perfect conservată, poate realiza toate îndatoririle uzuale fără handicap
Clasa II	: Capacitate funcțională suficientă pentru a menține o viață normală deși cu un handicap rezultat dintr-o jenă sau diminuare a mobilității uneia sau mai multor articulații.
Clasa III	: Capacitățile funcționale nu permit realizarea unora sau nici uneia din îndatoririle obișnuite sau de autoîntreținere
Clasa IV	: Incapacitate majoră sau totală, bolnavul este la pat sau ținut în fotoliu sau scaun rulant, nu poate practic să se ocupe de el însuși

Forme clinice de PR

Metodele moderne de investigație și urmărirea în timp a bolnavilor cu PR au permis diagnosticarea unor forme clinice particulare: — formele cu *manifestări articulare deosebite* (sinovită exsudativă, sinovită proliferativă și forma miozitică cu diminuarea maselor musculare și exsudat articular redus); — formele *cu predominanță rizomelică*, frecvente la vârstnici, ce evoluează subacut cu alterarea stării generale; — formele *cu osteoliză epifizară* interesând falangele distale ale degetelor mâinilor sau picioarelor (degete telescopate); — formele în care *predomină manifestările extraarticulare* (sindromul Felty); — *poliartrita seronegativă*.

Teoretic o poliartrită reumatoidă seronegativă la un moment dat al observației clinice poate corespunde următoarelor situații: diagnostic eronat, PR precoce cu teste serologice negative (pozitivarea putând surveni și după 2 ani); PR cu FR clasic (IgM) absent în ser din cauza secreției insuficiente pentru a atinge un nivel diferit de cel întâlnit la subiecți normali sau datorită blocării în articulații și fixării sale pe „ținte", cum ar fi imunoglobuline sau celule; PR cu lipsa FR clasic dar cu prezența FR „ușori" aparținând claselor IgG și IgA; PR cu FR

Scanned with OKEN Scanner

clasic prezent în ser dar neidentificabil din cauza imperfecțiunilor tehnice. Folosind cele mai sensibile teste de evidențiere a FR (indeosebi ELISA) poliartritele reumatoide cu adevărat seronegative reprezintă numai 5—10% din totalul cazurilor.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu :

— *Lupusul eritematos sistemic* caracterizat prin stare febrilă, frecvența mare a celulelor LE, evidențierea anticorpilor antinucleari, poliserozita și determinări cutanate și viscerale.

— *Poliarterita nodoasă* care evoluează cu polinevrită periferică și fenomene ischemice sau gangrenă cutanată la degete și gambe.

— *Reumatismul articular acut*, diferențiat de PR prin creșterea valorilor titrului ASLO și fibrinogenului, caracterul migrator al poliartritei acute, instalarea carditei reumatismale și lipsa sechelelor articulare.

— *Reumatismul gutos*, forma pseudoreumatoidă, caracterizat prin prezența tofilor, uricemia crescută și răspunsul prompt la colchicină.

— *Spondilita anchilopoetică*, forma periferică, se diferențiază de PR prin modificări radiologice tipice, prezența antigenului HLA—B_{27}, absența factorului reumatoid și predominanța masculină.

— *Reumatismul psoriazic*, evidențiat prin erupția cutanată, afectarea articulațiilor interfalangiene distale, leziuni unghiale și osteoliză.

— *Poliartroza reactivă* care evoluează fără pozitivarea testelor de inflamație, cu modificări radiologice de tip productiv și nu are tendință la anchiloză.

— *Sindromul umăr — mână Steinbrocker* se manifestă prin fenomene articulare localizate unilateral la umăr și mână, teste imunologice negative și VSH normală.

— *Reumatismul polindromic* în care artropatia recidivantă se instaurează brusc, este de scurtă durată, evoluează afebril și nu se traduce prin modificări radiologice.

— *Reumatismul rectocolitei hemoragice* se manifestă prin oligoartrită periferică ce evoluează paralel cu rectocolita, neînsoțită de pozitivarea testelor pentru evidențierea factorilor reumatoizi.

— *Sindromul Reiter* se caracterizează prin predominanța masculină, afectarea simetrică a articulațiilor mari (genunchi, umăr), teste serologice negative și prezența în antecedente a episodului diareic, uretritei și conjunctivitei.

— *Hidartroza intermitentă* care se diferențiază de PR prin periodicitatea manifestărilor articulare și localizare monoarticulară (frecventă la genunchi).

— *Condrocalcinoza articulară*, frecventă la persoane în vârstă, diagnosticul căreia se bazează pe serologia negativă pentru factorii reumatoizi și prezența în lichidul sinovial a cristalelor de pirofosfat de calciu.

— *Sindromul Sjögren*, asemănător cu PR, la care artropatia se asociază cu keratoconjunctivită uscată, xerostomie.

— *Pseudopoliartrita rizomelică* (polimiozita reumatică), frecventă la femei peste 50 ani, se caracterizează prin durere și redoare la nivelul centurii scapulare și pelvine, alterarea profundă a stării generale și VSH mult crescută, depășind uneori 100 mm/1 h.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție

Evoluția cronică de lungă durată a PR se caracterizează prin alternanța puseelor evolutive cu perioade de remisiune. Fiecare puseu agravează leziunile preexistente și afectează noi articulații. Stabilizarea procesului poliartritic prin tratament este posibilă în orice stadiu, mai frecvent însă la debut. Stabilizarea nu presupune vindecarea, recăderile fiind posibile și după intervale mai mari de 10 ani.

Steinbrocker, corelând semnele radiologice cu modificările mioarticulare din PR evolutivă, a diferențiat patru stadii evolutive : precoce, moderat, sever și terminal (tabel 8.7.).

Tabel 8.7

Clasificarea stadială a poliartritei reumatoide

Stadiul	Semne radiologice	Atrofie musculară	Leziuni extraarticulare (nodozități)	Deformări articulare	Anchiloză
I Precoce	Fără leziuni distructive, eventual osteoporoză.	—	—	—	—
II Moderat	Osteoporoză. Uneori leziuni distructive osoase și cartilaginoase	De vecinătate	Posibile	—	—
III Sever	Osteoporoză cu leziuni distructive ale osului și cartilajului	Întinsă	Posibile	Subluxații, dev. cubitală, hiperextensie	—
IV Terminal	Idem III, în plus semne de anchiloză osoasă	Întinsă	Posibile	Idem	Fibroasă sau osoasă

După Steinbrocker

Prognostic

Indiferent de forma clinică, prognosticul vital este în general bun, cu excepția formelor cu amiloidoză sau afectare cardiovasculară, iar cel funcțional este rezervat.

Tratament

Tratamentul PR vizează următoarele obiective : combaterea fenomenelor inflamatorii și algice, prevenirea deformațiilor, redorilor și anchilozelor cu păstrarea sau recuperarea capacității de muncă și readaptarea la activitatea profesională sau casnică.

Vom institui, în limita posibilităților, tratamente complexe recuperatorii, asociind chimioterapia cu tratamentul igieno-dietetic, balneofizical, kinetic și ortopedico-chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

Repausul la pat în perioadele de evoluție severă a PR atenuează durerile, combate spasmele și contractura, ameliorează starea generală. Se contraindică alitarea, deoarece lipsa de mișcare favorizează atrofiile musculare, osteoporoza, redorile sau anchiloza. Din aceste cauze repausul va alterna cu perioade de mișcare la început pasive, apoi activo-pasive și active. Amplitudinea mișcărilor și efortul va crește treptat, se contraindică eforturile mari, obositoare.

Alimentația va fi variată, echilibrată, fără carențe, hiperproteică, bogată în săruri minerale și vitamine.

Tratamentul postural va fi instituit chiar la debut în scopul prevenirii și combaterii atitudinilor vicioase, deformărilor, redorilor și anchilozelor. Vom folosi perne, săculeți cu nisip, suporturi, atele ghipsate amovibile, suspensii etc. În perioada evolutivă vom impune bolnavului poziții funcționale utile locomoției, prehensiunii și gesturilor uzuale de autoservire.

Chimioterapia în PR se va administra în raport de forma clinică, stadiul, particularitățile evolutive, asociațiile morbide și rezultatele obținute anterior. Pe lângă „tratamentul de fond" cu săruri de aur, antimalarice de sinteză, D-penicilamina, imunodepresoare și imunomodulatoare vom recurge la antiinflamatoare nesteroide și hormoni corticoizi (în administrare generală și locală).

Antiinflamatoare nesteroide. Acidul acetilsalicilic (Aspirina) se administrează în trei prize, 3—4 g/zi postprandial. După atenuarea fenomenelor inflamatorii se va trece la doza de întreținere (1—2 g/zi).

Indometacinul se utilizează în doză de 50—100 mg/zi (comprimate a 25 mg sau supozitoare a 50 mg). Vom fi atenți la apariția fenomenelor secundare, mai ales la cei cu antecedente digestive.

Sulindac (Clinoril) similar indometacinului (derivat indenacetic) se administrează în doză de 400 mg/zi (comprimate de 100 și 200 mg). Acțiune antiinflamatorie similară indometacinului cu o toleranță însă mai bună.

Diclofenacul (Voltaren, Rewodina) antiinflamator, antialgic și antipiretic puternic este bine tolerat digestiv. Doza de atac de 3—6 tablete pe zi (150—300 mg) este urmată timp nedeterminat de doza de întreținere (1—2 tablete/zi).

Piroxicam (Feldene) tablete a 20 mg sau supozitoare a 20 mg, se administrează în doză unică, 20 mg pe zi, de preferat dimineața. Efectele secundare sunt în general minore (digestive).

Irritren (Lonazolac) 200 mg pe tabletă, se utilizează în doză de 600 mg pe zi. Acțiunea antiinflamatoare a acestui preparat este comparabilă cu cea a diclofenacului. Toleranța digestivă este bună.

Ibuprofenul (Brufen, Paduden), derivat al acidului fenil-propionic cu acțiune antialgică și antiinflamatoare moderată este relativ bine tolerat digestiv. Doza uzuală este de 800—1 600 mg/zi (4—8 drageuri a 200 mg) timp de mai multe săptămâni.

Nifluril (Actol) capsule de 250 mg și supozitoare de 400 și 700 mg se administrează în doză de 700—750 mg/zi. Se va administra cu prudență în ulcerul gastro-duodenal.

Ponstyl sau Ponstan (acid mefenamic) analgezic, antipiretic și antiinflamator se administrează în doză de 0,5—1,5 g/zi (capsule de 250 mg și supozitoare de 500 mg). Se va utiliza cu prudență la cei cu ulcer gastro-duodenal, insuficiență cardiacă, insuficiență renală.

Scanned with OKEN Scanner

Etodolac (Lodine) analgetic și antiinflamator, se administrează în doză de 200—600 mg pe zi (comprimate de 100 și 200 mg). Este bine tolerat digestiv.

Fenilbutazona (drageuri a 200 mg sau supozitoare a 250 mg) va fi administrată în prima săptămână în doză de 400—600 mg/zi continuând încă 2—3 săptămâni cu 200—300 mg/zi. Vom prefera derivați cu efect antiinflamator puternic și agresivitate digestivă mică (Tomanol sau Tanderil).

Perclusone (clofezona) este o combinație echimoleculară a fenilbutazonei cu clofexamid. Antiinflamator și antialgic puternic s-a dovedit a fi superior fenilbutazonei prin eficiență și toleranță. Primele 2—3 zile vom administra 600—1 000 mg/zi (capsule a 200 mg sau supozitoare a 400 mg), continuând apoi cu 400—600 mg/zi, timp de 10—14 zile.

Terapia cortizonică este recomandată în formele rezistente la alte tratamente. Se administrează respectând următoarele reguli de conduită : durată cât mai scurtă, doze cât mai mici și grijă permanentă pentru sevraj. Doza uzuală „de securitate" (7—10 mg/zi) va fi depășită numai în formele severe cu determinări sistemice când se poate începe cu 30—40 mg Prednison pe zi până la obținerea unor rezultate favorabile, scăzând apoi treptat (1 mg la 4—5 zile) până la doza minimă utilă. Se va ține cont de contraindicațiile corticoterapiei și efectele secundare ce apar în special la terapie prelungită și utilizarea dozelor mari.

Sintetizarea Tetracosactidului (Synacten sau Cortrosyn), polipeptid care cuprinde primii 24 aminoacizi ai ACTH-ului responsabil de stimularea suprarenalei a permis instituirea unui tratament corticotrofinic de întreținere cu diminuarea unor riscuri (efecte ulcogene, diabet, osteoporoză, miopatii, retenție hidrosalină, hipokaliemie, insuficiență suprarenaliană). Se poate administra inițial 1 mg la 2 zile apoi la 7—10 zile. Se prezintă în flacoane cu 2 ml suspensie a 1 mg/ml.

Terapia intraarticulară se face cu hidrocortizon la 5—7 zile sau produse de sinteză (Depot-Medrol, Volon, Kenalog, Diprophos) la 10—14 zile.

Arsenalul terapeutic al PR cuprinde și grupul medicamentelor de fond, amintite mai sus, cu rol în stabilizarea procesului morbid.

Sărurile de aur cu indicația majoră în stadiile incipiente ale PR pot opri evoluția fără a influența însă modificările osteocartilaginoase existente. Efectul terapeutic favorabil pare a fi determinat de stabilizarea membranei lizozomale, stimularea axului hipofizosuprarenalian, inhibarea sintezei prostaglandinelor și interferarea mecanismelor imunologice.

Cele mai eficiente preparate utilizate în ultimul timp sunt aurotiomalatul sodic (Tauredon, Myocrisine) și aurotiosulfatul sodic (Sanocrisine). Tauredonul (fiole a 10, 20, 50 mg) se administrează săptămânal. Cura începe cu 10 mg (1—3 săpt.), este urmată de 20 mg (1—3 săpt.) și se continuă cu 50 mg până la doza totală de 1 g. Dacă se obțin rezultate clinice favorabile, se instituie un tratament de întreținere, administrând câte o fiolă (50 mg) pe lună, în funcție de starea bolnavului. În timpul tratamentului, bolnavul va fi controlat săptămânal clinic și paraclinic (hematologic și urinar). La aproximativ 20 % din bolnavi apar efecte secundare : cutaneomucoase, renale, sanguine, digestive, hepatice sau nervoase care necesită sistarea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Antimalaricele de sinteză sunt utilizate de mult timp în tratamentul PR cu rezultate încurajatoare.

Mecanismul de acțiune este încă incomplet lămurit, cercetările existente atribuie antimalaricelor rol în stabilizarea membranelor lizozomale și inhibarea hialuronidazelor.

În practica curentă se utilizează clorochina (fosfat de clorochină) în comprimate de 400 mg și hidroxiclorochina (sulfat de hidroxiclorochină) în comprimate de 200 mg. Ultima este preferată fiind tolerată mai bine. Tratamentul începe cu 400—600 mg hidroxiclorochină pe zi sau 800 mg clorochină timp de 10—20 zile, după care se trece la doza de întreținere 200 mg/zi (respectiv 400 mg) administrată într-o singură priză seara la culcare, 20 zile pe lună. Dacă după 2—3 luni apar modificări favorabile certe, tratamentul se va continua timp îndelungat. În caz contrar se renunță la folosirea medicamentului.

În timpul tratamentului pot apare unele efecte secundare (tulburări vasomotorii, digestive, cutanate sau oculare, în special retinopatie pigmentară) care necesită întreruperea temporară sau definitivă a antimalaricelor.

D-penicicilamina (Cuprenil) face parte din grupul tratamentelor de fond a PR, atât pentru acțiunea de depolimerizare a factorilor reumatoizi, cât și pentru chelarea cuprului necesar enzimelor sintezei proteice de anticorpi (acțiuni impunodepresoare).

Tratamentul începe cu 250 mg/zi (4 săpt.), apoi crește la 500 mg/zi (încă 4 săpt.). Dacă rezultatele sunt favorabile se continuă încă 2 luni cu 750 mg/zi. În aproximativ 60 % din cazuri se obțin ameliorări clinice și biologice la bolnavii neinfluențați prin alte tratamente.

Efectele secundare, numeroase și severe, limitează utilizarea preparatului și impun control periodic la 2—4 săptămâni.

Medicația imunodepresoare este folosită mai rar în terapia PR din cauza frecvenței și severității efectelor secundare, fiind rezervată formelor severe rapid evolutive, cu manifestări extraarticulare grave ce nu sunt influențate de medicamente uzuale și pun în pericol viața bolnavului. Efectele pozitive, exteriorizate uneori prin ameliorări rapide, se explică atât prin acțiunea specifică imunodepresoare, cât și prin efectul antiinflamator evident.

Imuranul (Azatioprina), mai des utilizat, este unul dintre cele mai active citostatice. Se administrează în prima perioadă „de atac" în doză medie de 100 mg/zi, pentru ca apoi să se treacă treptat la doze mici (1 mg/kgcorp/zi). Ținând seama de frecvența efectelor secundare (perturbări hematologice, diminuarea rezistenței la infecții, efect teratogen, hemopatii și limfoame maligne etc.), bolnavilor li se va face săptămânal control clinic și paraclinic.

Alte preparate imunodepresoare utilizate în tratamentul PR sunt : *Endoxan* (Ciclofosfamida), comercializat în comprimate a 50 mg se administrează în primele 3—4 săptămâni în doză de 150—200 mg/zi („doza de atac"), continuând apoi cu doza de întreținere 50—100 mg/zi ; *Clorambucil* (Leukeran) comercializat în comprimate a 2 mg este administrat în doze de 0,2 mg/kgcorp/zi până la apariția ameliorării, după care se reduce la doza de întreținere de 2—4 mg/zi ; *Metotrexatul* (Ametopterina) comercializată în comprimate a 2,5 mg și fiole a 5 sau 50 mg. Preparatul se poate administra :

a) — 2,5 mg/30 kg/24 ore, timp de 3 săptămâni în cură de atac, urmată de cura de întreținere cu 1/3 din doza inițială administrată săptămânal ;

b) — 2,5 mg/24 ore cu creșteri progresive la intervale de câte 4 săptămâni cu câte 2,5 mg/24 ore, în caz de necesitate ;

c) — 7,5—15 mg divizate în doze egale și administrate 3 zile consecutiv săptămânal („low dose pulse therapy").

În ultimul timp utilizarea în doză de 7,5—15 mg pe săptămână, perioade foarte lungi, a câștigat tot mai mult teren (2,5 mg la 12 h).

Administrat astfel produsul rămâne foarte activ pe timpul administrării, dar dispare adesea la puțin timp după oprirea tratamentului. La această doză toxicitatea este foarte mică.

Medicația imunostimulatoare este indicată în tratamentul PR cu deficit imun determinat de scăderea limfocitelor T, cu dezvoltarea anarhică a limfocitelor B secretoare de anticorpi, cu deprimarea activării polinuclearelor neutrofile și macrofage.

De mai mulți ani, în astfel de situații, se utilizează *Levamisolul* (Decaris) a cărui acțiune ar fi de stimulare nespecifică a limfocitelor T, a activității macrofagelor și polimorfonuclearelor, a răspunsului imun, mai ales cel celular.

În lumina cercetărilor actuale se consideră că Levamisolul nu este imunostimulator, ci imunomodulator deoarece stimulează numai verigile imunologice deprimate, nu crește răspunsul imun normal.

Se administrează fie continuu (1—3 luni), câte 2—5 mg/kgcorp/zi până la apariția ameliorării, fie mai ales intermitent 3 zile pe săptămână câte 150 mg/zi, timp de 3—24 luni.

Ținând seama de frecvența și numărul mare de efecte secundare (digestive, cutanate, neurologice, agranulocitoză, trombocitopenie) s-a trecut la doze unice de 150 mg/zi o dată pe săptămână (Decaris drageuri a 50 și 150 mg).

Anxioliticele își găsesc utilitatea în tratamentul poliartritei, bolnavii fiind adesea anxioși, preocupați de boală. Dintre acestea Amitriptilina, antidepresiv triciclic pe lângă efectele sedative posedă și efecte analgetice. Drageuri a 0,025 g clorhidrat de amitriptilină se administrează 1 tb/zi de preferință seara.

Anabolizantele asociate cu preparate calcice se vor administra pentru prevenirea și tratarea osteoporozei.

Vitamine din grupul B se vor utiliza pentru acțiunea tonifiantă și antialgică (B_{12}).

În corticoterapia prelungită se va asocia fluorura de sodiu (Ossin 40 mg/tb) 1 tabletă pe zi în tratamentul preventiv și 2 tablete pe zi în cel curativ asociat cu calciu, vitamina D_2.

Sinoviorteza. Pentru a diminua sau înlătura acțiunea agresivă imunologică a sinovialei inflamate care invadează enzimatic structurile articulare, Delbarre propune înlocuirea sinovectomiei chirurgicale prin sinovectomie chimică (sinoviorteză), care constă în introducerea în cavitatea articulară a unor substanțe chimice sau radioactive pentru „distrugerea menajată a membranei sinoviale, contând pe refacerea sa ulterioară în stare normală". Sinoviorteza este indicată în formele mono- sau oligoarticulare, fără modificări radiologice importante ale cartilajului și osului.

Scanned with OKEN Scanner

După natura substanțelor folosite, sinoviortezele se împart în : chimice, cu acid osmic 1 % în asociere cu xilină și corticoizi și betaradiante (ytrium^{90} sau rhenium^{87} pentru articulațiile mari și erbium ^{169} pentru articulațiile mici).

În ansamblu, rezultatele sinoviortezelor sunt pozitive la 50—60 % din bolnavi (Șt. Suțeanu). Incidentele și accidentele posibile sunt iradierea gonadelor, necroza cutanată și artrita septică. Sinoviorteza izotopică este contraindicată la gravide și copii.

Balneofizioterapie. Asociat chimioterapiei, vom aplica balneofizioterapia în scopul combaterii inflamațiilor și a durerilor, păstrării integrității anatomice și funcționale mioarticulare, preîntâmpinării deformațiilor și anchilozelor, paralel cu creșterea rezistenței organismului, cu normalizarea reactivității față de factorii de mediu. Se va aplica electroterapie antiinflamatoare, antialgică și decontracturantă, masaj și kinetoterapie în aer liber sau în apă (în formele stabilizate), urmărind atât păstrarea unei bune mobilități articulare cu tonifierea musculaturii cât și normalizarea reactivității organismului și a unor verigi neurovegetative și endocrine.

În afara perioadelor evolutive, când testele inflamatorii sunt mai puțin modificate (VSH este sub 30 mm/h), iar starea generală este bună, se va putea recomanda tratament balnear în sanatorii special profilate (Felix, 1 Mai, Ocna Sibiului, Bazna etc.).

Dacă fenomenele inflamatorii nu recidivează mai multe luni, iar probele biologice sunt în context cu starea clinică, se indică practicarea ergoterapiei, intercalată cu tratamente de consolidare în stațiuni de mică solicitare sau în servicii de specialitate.

Tratamentul complex al PR necesită și măsuri ortopedico-chirurgicale pentru menținerea unor poziții funcționale și corectarea celor vicioase și a deformărilor.

Măsurile chirurgicale constau în aplicarea unui număr mare de intervenții atât în stadiile incipiente ale PR, cât și în faza de stare sau tardivă cu anchiloze și distrucții articulare.

Una dintre cele mai importante măsuri chirurgicale precoce este sinovectomia, indicată mai ales la genunchi, degete și pumn.

Odată cu înlăturarea sinovialei se elimină o cantitate apreciabilă de factor reumatoid, responsabil cu întreținerea procesului poliartritic.

În fazele avansate tratamentul chirurgical va avea rol corector și de mobilizare a articulațiilor prin capsulotomii, rezecții, artrodeză sau artroplastii.

Artrite cronice juvenile

Liga europeană de reumatologie (Oslo, 1977) a admis ca artritele care au debutat înaintea vârstei de 16 ani și evoluează de minimum trei luni să fie denumite „artrite cronice juvenile" (ACJ). Excepție fac unele boli infecțioase (parvovirus B^{19}, Borelia burgdorfi), boli digestive (artrita din boala Crohn și din colita ulceroasă), maladia celiacă, mucoviscidoza, artritele reactive (Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Salmonella, Campilobacter duodeni), boli imunologice, hematologice, osoase, periarticulare ca și unele reumatisme inflamatorii (conectivite, spondilartropatii, reumatism articular acut etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi potrivit acestei hotărâri, toate PR ale adultului cu debut până la 16 ani ar urma să fie incluse în grupul ACJ, prin studii genetice, clinice şi biologice s-a demonstrat însă că între aceste două afecţiuni există unele diferenţe.

ACJ, boală relativ rară, cu etiologie necunoscută, afectează mai ales fetiţele (2/1) cu o vârstă medie de debut de 6 ani şi două vârfuri frecvente, unul între 1—4 ani şi altul între 9—14 ani.

Aspecte clinice. Dominanta comună a diferitelor forme distructive este suferinţa articulară caracterizată prin fenomene distructive ale cartilajului şi osului produse de panusul inflamator sinovial, cytokine: interleukina I, VI şi TNF α (tumor necrosis factor) şi probabil şi unii neuromediatori. Rezonanţa magnetică face posibilă urmărirea procesului distructiv şi eventual al celui reparator.

Articulaţiile care pun probleme deosebite din punct de vedere terapeutic şi al prognosticului sunt:

— *şoldul* (adesea bilateral), suferă procese distructive ce perturbă creşterea sau determină necroză avasculară, modificări care după depăşirea fazei de creştere şi stingerea procesului inflamator vor impune protezare totală;

— *rahisul cervical* (masivul articular posterior), luxaţie axoatloidiană cu risc de compresie medulară;

— *temporomandibulare* cu tulburări de creştere ce vor duce la malocluzie dentară („profil de pasăre") corijabilă chirurgical.

Localizări articulare şi paraarticulare mult mai rar întâlnite trecute cu vederea sunt: simfiza pubiană, articulaţiile toracale anterioare, cricoaritenoidiană (răguşeală uneori stridor sau obstrucţie respiratorie acută) ca şi teaca muşchiului oculomotor mare oblic cauza sindromului Brown.

După vârsta de debut, după numărul articulaţiilor afectate şi prezenţa unor semne de suferinţă sistemică se pot diferenţia trei forme clinice de ACJ:

— formele sistemice (maladia Still);

— formele mono- şi pauciarticulare (oligoarticulare);

— formele poliarticulare.

Formele sistemice (maladia Still) reprezintă 40% din ACJ, se întâlneşte atât la băieţi cât şi la fetiţe şi este caracterizată prin suferinţe articulare şi cardiace. Miocardita, atingerea cardiacă majoră, este localizată cu predilecţie la ventricolul stâng, iar pericardita se manifestă prin epanşament voluminos cu evoluţie dramatică ce se poate însoţi şi de atingere pleurală şi/sau peritoneală.

Evolutiv, formele sistemice de ACJ se pot împărţi în benigne cu puseee rare, sensibile la tratament care nu lasă sechele articulare şi forme grave atât din punct de vedere al inflamaţiilor cât şi a leziunilor osteocartilaginoase.

Tabloul clinic şi *evolutiv* al formelor sistemice se caracterizează prin:

— afectarea fluxionară bilaterală şi simetrică a articulaţiilor pumnilor, genunchilor şi gleznelor.

— febră intermitentă, adeno-spleno-hepatomegalie ca şi atingere pericardică şi miocardică;

Testele de laborator: VSH mult crescută, leucocitoză. hiperplachetoză, hipoalbuminemie şi element important, serologie reumatoidă negativă.

Evoluează în pusee imprevizibile, cu remisiuni de câteva luni până la câţiva ani, putându-se complica cu întârziere în creştere şi amiloidoză.

Prognosticul este sever atât pe plan inflamator cât şi articular (după 10—15 ani de evoluţie).

Formele oligoarticulare, mono şi pauciarticulare (40% ACJ) se împart în două subgrupe:

Cu debut precoce (mai frecventă ca cele cu debut tardiv) pot debuta monoarticular ca o sinovită subacută nespecifică, extinzându-se apoi şi la alte articu-

Scanned with OKEN Scanner

lații (cel mult patru, excepțional mai multe). Evoluția bolii în această subgrupă se caracterizează prin absența unui paralelism între suferința articulară și oculară (iridociclită, uveită, atingerea vitrosului, decolare de retină).

Studii biologice actuale au determinat tipul antigenului responsabil de apariția anticorpilor antinucleari și au putut preciza la nivel molecular natura factorilor de predispoziție genetică: prezența antigenului A2, stare de heterozigot DR5/DRw8.

Această formă cu debut precoce este mai frecventă la fetițe, apare între 1 și 4 ani, localizându-se mai adesea la genunchi (70%). Radiologic se evidențiază osteoporoză regională, epanșament intraarticular, tulburări locale de creștere, absența sau apariția tardivă a leziunilor distructive osteocartilaginoase.

Examene biologice: ușoară creștere a VSH, hemograma normală, serologie reumatoidă negativă și prezența factorilor antinucleari în 33% din cazuri.

Boala evoluează lent în pusee inflamatorii de mică intensitate fiind posibilă remisiunea completă sau parțială. Complicația cea mai severă este atingerea oculară. Prognosticul articular este bun, cel vizual este rezervat prin scăderea acuității vizuale (30%) și cecitate prin sinechii posterioare, keratopatie în bandă (10%).

Cu debut tardiv afectează băieții între 8—12 ani debutând mai adesea insidios. Pe lângă localizarea sacroiliacă și coxofemurală specifică acestei forme sunt relativ frecvente suferințele articulațiilor genunchilor, halucelui (aspect de „cârnat") sau/și inflamația ligamentelor și a inserțiilor tendinoase, „entezopatii", traduse clinic prin talalgii iar radiologic prin neregularități ale marginei posterioare a calcaneului la locul de inserție a tendonului lui Ahile și/sau formarea de pinten calcanean la inserția aponevrozei plantare.

Aceste oligoartrite pot evolua ca spondilite ankilopoetice veritabile, ceea ce impune investigații pentru depistarea spondilitei ankilopoetice în antecedentele familiale, a psoriazisului, enteropatiei inflamatorii sau a antigenului B_{27}.

Biologic se caracterizează prin serologie reumatoidă negativă, absența factorilor antinucleari și apartenența frecventă la grupul HLA B_{27}. Evoluția posibilă este spre pelvispondilită sau spondilartropatie cu entezopatie. Complicația cea mai frecventă este iridociclita acută cu răspuns terapeutic favorabil și prognostic vizual bun.

Formele poliarticulare (20% din ACJ) predomină la fetițe fiind caracterizate prin absența manifestărilor sistemice și afectarea a mai mult de patru articulații. Acest grup se împarte în două subgrupe.: pozitive și negative în concordanță cu caracterul serologiei reumatoide la trei determinări sucesive. Dealtfel, seronegativitatea va fi interpretată în funcție de prezența factorilor reumatoizi IgM „mascați" în complexele imune circulante puși în evidență numai grație testului ELISA sau/și prin prezența factorilor reumatoizi IgA.

Deși formele poliarticulare seropozitive evoluează asemănător cu artrita reumatoidă a adultului, sunt totuși cazuri benigne care tratate corespunzător rămân fără deteriorări semnificative sau, din contra. se prezintă cu redori difuze instalate precoce fără însă a prezenta modificări radiologice distructive.

Aceste forme au debut insidios, de regulă după vârsta de 10 ani, afectând simetric cel puțin patru articulații distale care sunt supuse relativ precoce unui proces distructiv evidențiat radiografic. Manifestările extraarticulare posibile sunt: insuficiența aortică, vascularita și nodulii cutanați (10%). Examenele biologice evidențiază creșterea moderată a VSH, ușoară anemie, serologie reumatoidă pozitivă și uneori prezența factorilor antinucleari. Prognosticul evolutiv al formelor poliarticulare seropozitive este nefavorabil din punct de vedere articular.

Scanned with OKEN Scanner

Formele seronegative au debut pauciarticular. Deşi serologia este negativă pot prezenta uneori factori reumatoizi „mascaţi". Prognosticul funcţional este favorabil.

Tratamentul va fi precoce având ca obiectiv controlul rapid şi complet al procesului inflamator înaintea apariţiei distrucţiilor osteocartilaginoase, a căror reparaţie va fi problematică.

Formele sistemice pot beneficia de aspirină în doze antiinflamatorii (8—10 cg/kg corp) în vederea obţinerii unei salicilemii eficace (20 mg/100 ml), concentraţie apropiată de pragul toxic. În afara efectelor secundare cunoscute, în special digestive, pot apare unele sindroame grave: Reye, hemofagocitar şi de coagulare intravasculară.

Dacă după 3 săptămâni de tratament cu aspirină nu survine ameliorarea se poate încerca la copii peste 2 ani indometacin (doză maximă 2 mg/kgcorp/24 h) sub strictă supraveghere clinică şi biologică.

Persistenţa procesului evolutiv impune utilizarea corticoizilor (1—2 mg/kgcorp) administraţi într-o singură priză dimineaţa, la 2 zile. Suprimarea tratamentului se face progresiv cu multă prudenţă.

În situaţia în care după 3 luni corticoterapia nu poate fi redusă sub 5 mg/zi se recomandă lunar perfuzii cu imunoglobuline (lg/kgcorp) care vor permite sevrajul treptat.

Imunodepresoarele (azatioprina) va fi administrată numai în cazurile rezistente la tratament sau la cele complicate cu amiloidoză.

Formele oligoarticulare vor beneficia şi ele de tratament cu aspirină (5—8 cg/kgcorp) sau alte AINS la care se vor asocia injecţii intraarticulare cu corticoid tetard.

Iridociclita va beneficia de colir antiinflamator cu corticoizi sau indometacin şi midriatice. Uneori însă poate fi necesară corticoterapia generală.

Formele poliarticulare vor fi supuse unor tratamente cu acţiune lentă. Din cele 5 medicamente de care dispunem: D-penicilamina, hidroxiclorochina şi sulfasalazina sunt îndepărtate de la început deoarece rezultatele scontate sunt depăşite de efecte secundare negative, motiv pentru care se va administra cât mai precoce metotrexatul în doze mici (15 mg/m^2) cu control clinic şi biologic sau, în caz de eşec, se va recurge la săruri de aur (1 mg/kgcorp/săptămână, 1 cg/kgcorp pe cură). Dacă sunt bine tolerate, tratamentul va putea continua 1—2 ani.

ARTRITA PSORIAZICĂ

Veceslav Carasevici
Corina Nacu

Artrita psoriazică (sin. psoriazis artropatic, reumatism psoriazic, artropatie psoriazică) este o artropatie seronegativă asociată psoriazisului.

Artrita psoriazică apare cu precădere la adulţi (30—45 ani) afectând în proporţii aproximativ egale ambele sexe. În 4/5 din cazuri, după constatările lui Françson şi Welssenbach, fenomenele cutanate preced manifestările articulare. Epstein apreciază că acest decalaj este în medie de 6 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Date epidemiologice, clinice, imunologice și radiologice arată că artrita psoriazică este o entitate clinică și nu o asociere a două maladii, psoriazisul și poliartrita reumatoidă. Anchete familiale și studiul unor gemeni au arătat că există o predispoziție genetică atât pentru psoriazisul vulgar (cutanat) cât și pentru artropatia psoriazică. Deși există o predispoziție genetică, de expresia clinică a acesteia sunt responsabili numeroși „factori declanșatori" exogeni sau endogeni, variabili de la un subiect la altul (infecții banale, dereglări hormonale, metabolice, neurovegetative și eventual factori psihogeni).

Studii imunogenetice recente au arătat că sistemul HLA la subiecții cu artrită psoriazică este un amestec foarte particular de antigeni frecvent găsiți în cazurile de psoriazis vulgar (HLA — B13, Bw17, B37, Bw38) și de SA (HLA B 27).

Aspecte clinice

Artrita psoriazică, la debut în forma sa periferică, poate simula orice formă de reumatism inflamator. Poate debuta ca o monoartrită hiperfluxionară simulând criza de gută, mai ales când afectează halucele și se însoțește de hiperuricemie. Uneori evoluează cu afectare poliarticulară, febră, evocând o poliartrită reumatoidă.

De regulă *reumatismul psoriazic periferic* este oligoarticular cu localizare frecvent distală (mâna și mai ales piciorul) putând fi prinse însă și alte articulații. Atingerea articulară este asimetrică cu predilecție pentru articulațiile interfalangiene distale, ale căror tegumente sunt lucioase, în tensiune, cu aspect de deget în „cârnat".

Artrita psoriazică se caracterizează prin fenomene distructive și anchilozante. Dezaxările survin tardiv, sunt atipice cu degete deviate în variate direcții. Uneori se instalează așa numita artrită mutilantă rezultat al dislocărilor și rezorbției osoase pe care Vidal o denumește „mână în lornietă".

Pe lângă aceste manifestări periferice „pseudoreumatoide" se întâlnesc și forme cu localizare axială (spondilita psoriazică) cu prinderea concomitentă a uneia sau mai multor articulații periferice la care se pot asocia și dureri la nivelul inserțiilor tendinoase (talon, rotulă, trohanter).

Atingerea axială, mai frecvent cervicodorsală este de regulă limitată și discretă traducându-se uneori numai radiologic (sacroileită uni sau bilaterală asimetrică, parasindesmofite).

Afectarea coloanei cervicale poate coexista cu leziuri cutanate ale cefei și capului, asociere ce are de obicei evoluție severă, rezistentă la tratament. Relativ frecvent, atingerea axială este inaugurată de dureri cu caracter inflamator cu localizare sternală sau claviculară. Antigenul HLA B 27 este prezent în 50—60% din cazuri.

Manifestările cutanate au aspect caracteristic: papule eritematoase sau plăci rotunjite acoperite de scuame albicioase stratificate, localizate cu predilecție pe fețele de flexie, pliuri, palme, plante, pielea capului.

Afectarea unghiilor (onicopatia) poate îmbrăca diferite aspecte: unghii ondulate, cu striuri longitudinale sau transversale, cu mici de-

Scanned with OKEN Scanner

presiuni punctiforme, adesea grupate și săpate pe suprafața unghiei („unghii înțepate" semn aproape specific) și onicodistrofie (atingerea patului unghial).

Forme clinice

Moll și Wright disting cinci forme clinice de artrită psoriazică :

1 Mono sau oligoartrită localizată la articulațiile mici ale mâinii și degetelor (70%).

2 Spondilita psoriazică cu antigenul HLA B27 prezent aproape la toți bolnavii (5%).

3 Forme asemănătoare poliartritei reumatoide „seronegative" (15%).

4 Forme ce afectează articulațiile interfalangiene distale (5%).

5 Forme grave, cu „artrită mutilantă" (5%).

Investigațiile de laborator

Se caracterizează prin absența factorului reumatoid (criteriu diagnostic), VSH crescută, anemie, leucocitoză, hiper-alfa$_2$ și gammaglobulinemie. La 1/3 din bolnavi cu psoriazis proliferarea anormală a celulelor epidermice poate provoca hiperuricemie.

Examenul radiologic evidențiază semne simultane erozive și constructive, anchiloze și deformări articulare la mâini și picioare. Calcaneita asemănătoare celei din SA sau sindromul Reiter poate îmbrăca aspectul de : blindaje calcaneene, periostită subcalcaneană, pinteni inflamatori de talie mare, retro- și subcalcaneeni, uneori ulcerații retrocalcaneene ca în PR. Sacroileita poate fi unilaterală sau bilaterală asimetrică cu evoluție spre anchiloză. La nivelul rahisului apar aspecte evocatoare de SA, osificări intervertebrale paradiscale „parasindesmofite" asociate cu o artrită articulară posterioară, uneori cu aspect exuberant și foarte constructiv la primele două cervicale. Caracteristic pentru artrita psoriazică este contrastul dintre vechimea leziunilor și absența osteoporozei (criteriu de diagnostic diferențial cu PR).

Diagnostic

Se face pe baza : coexistenței poliartritei asimetrice (predilecție pentru articulațiile interfalangiene distale) cu leziuni cutanate tipice ; asocierii radiologice a osteolizei cu reacții de periostită, anchilozei interfalangiene și absenței osteoporozei ; creșterii VSH și absenței factorului reumatoid.

Diagnosticul diferențial, uneori dificil, se face cu : *PR* (de ținut cont că nu este exclusă asocierea PR clasice cu psoriazis) ; SA forma clasică, care evoluează fără leziuni cutanate și articulare periferice (seronegativitatea comună face uneori dificilă diferențierea SA clasice de spondilita psoriazică) ; *artroza interfalangică* (Heberden) ; *guta* (ținând cont de existența psoriazisului cu hiperuricemie) ; *sindromul Reiter* (uneori dificil datorită asemănării leziunilor cutaneo-mucoase) în care prezența uretritei, conjunctivitei, sau/și dizenteriei ușurează diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția este progresivă, în pusee, cu faze de activitate și remisiune. Uneori există un paralelism între evoluția leziunilor cutanate și articulare.

Deși *prognosticul* vital este bun, prognosticul funcțional este rezervat datorită caracterului evolutiv-progresiv a artritei psoriazice care se poate solda în 10—15 ani cu deformări, anchiloze sau chiar modificări mutilante.

Tratament

Necesită colaborarea specialistului dermatolog.

Leziunile cutanate beneficiază de unguente cu crizarobină, hidrocortizon etc., iradieri cu ultraviolete, balneoterapie sulfuroasă la care se adaugă vitaminele A, D_2 și tranchilizante.

Artropatiile psoriazice beneficiază de antiinflamatoare nesteroidiene. În formele severe rezistente la alte tratamente se recurge pentru scurtă vreme la preparate cortizonice în doze medii. Triamcinolonul (Kenalog) este preferat pentru acțiunea sa concomitentă asupra artropatiilor și a leziunilor cutanate. De remarcat că tratamentul prelungit cu cortizonice, chiar în doze mici, se poate solda cu recidive nu numai la sistare ci și în timpul administrării.

Formele mono- sau oligoarticulare beneficiază de infiltrații intraarticulare cu acetat de hidrocortizon sau corticoizi retard.

S. de Sèze recomandă multă prudență la administrarea sărurilor de aur, chiar și în formele recente datorită riscului crescut al leziunilor toxice cutanate. Aceeași prudență se recomandă și la administrarea antimalaricelor.

Methotrexatul (antagonist al acidului folic) poate fi utilizat în formele severe pentru acțiunea sa favorabilă, atât asupra psoriazisului cât și asupra poliartritei. Se va administra în doză de 7,5—15 mg/săptămână (o tabletă de 2,5 mg la 12 ore) cu control hematologic. Purinetholul (6 mercaptopurina) se poate administra în formele cu atingeri cutanate întinse și manifestări articulare grave.

Sinovectomia, contraindicată de unii, datorită grefării psoriazisului pe linia de incizie (fenomen Köebner) este încercată de alții în scop paleativ în formele severe monoarticulare. Tot în formele monoarticulare unii autori recomandă sinoviorteza cu acid osmic.

Balneoterapia sulfuroasă, ca și cura heliomarină progresivă (inclusiv cura naturistă cu nămol) administrate între crize influențează favorabil atât manifestările articulare cât și leziunile cutanate.

Odată cu diminuarea fenomenelor inflamatorii, procesul terapeutic va fi completat cu ansamblul de măsuri recuperatorii similare celor din PR (respectiv SA), acordând atenție și stării psihice a bolnavului, comutându-i atenția de la boală, favorizând reluarea contactelor sociale și trezind interesul pentru un anumit scop.

Hidartroza intermitentă

Hidartroza intermitentă (sin.: sinovită benignă periodică, reumatism intermitent familial) este o afecțiune rară cu etiologie necunoscută, caracterizată prin apariția periodică de scurtă durată a unor revărsate articulare, localizate mai frecvent la genunchi. Boala predomină la femei între 15—40 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Debutând spontan, hidartroza se instalează rapid în câteva ore, persistă 3—5 zile și apoi dispare total. Afecțiune puțin dureroasă, se poate manifesta uneori cu discrete fenomene inflamatorii periarticulare, care pot determina în timp diminuarea moderată a mobilității articulare. Hidartroza se reface periodic la intervale regulate ce variază de la 3 la 21 zile. Starea generală rămâne de regulă nemodificată și numai rareori în puseu poate fi ușor alterată (subfebrilitate, astenie).

Investigațiile paraclinice evidențiază în puseu creșterea moderată a VSH și discretă eozinofilie. Cercetarea factorilor reumatoizi este negativă. Lichidul sinovial este limpede, serocitrin cu moderată reacție leucocitară. Examenul radiologic este normal.

Diagnosticul pozitiv se stabilește relativ ușor când atacul periodic de hidartroză survine la 3—21 zile, este localizat la genunchi (uneori bilateral), debutează acut, durează 3—5 zile, nu alterează starea generală și se remite total în mod spontan.

Hidartroza intermitentă poate evolua nemodificată zeci de ani. Uneori succesiunea puseelor poate fi întreruptă definitiv sau numai temporar luni sau ani, revenind apoi la ritmul anterior. Unii autori apreciază că aproximativ 50% din cazuri evoluează spre PR (Șt. Șuteanu).

Diagnosticul diferențial se va face cu: poliartrita reumatoidă cu debut atipic (persistența fenomenelor inflamatorii locale, prezența ragocitelor în lichidul sinovial); reumatismul palindromic (dureri vii, tumefacția părților moi); guta (predilecție pentru haluce, prezența hiperuricemiei, modificările radiologice, răspuns favorabil la colchicină); artrită tuberculoasă (durere, tumefacție și căldură locală, aspect inflamator al lichidului sinovial).

Tratamentul hidartrozei se axează pe prevenirea acceselor prin administrare de corticoizi sau fenilbutazonă, röentgenterapie și combaterea mecanismului patogenic alergic prin desensibilizare specifică sau nespecifică (piretoterapie).

SPONDILITA ANCHILOPOIETICĂ

Veceslav Carasevici
Corina Nacu

Spondilita anchilopoetică (SA), sin.: boala Bechterew, boala Strümpell-Pierre Marie, spondilita reumatoidă, spondiloză rizomelică, este o boală reumatismală inflamatorie evolutivă care afectează articulațiile sacroiliace, coloana vertebrală și structurile adiacente, putând afecta și articulațiile periferice, având tendință la anchiloză.

SA nu este o boală de origine sinovială, ci o formă gravă de entezopatie calcifiantă a ligamentelor rahidiene și a altor enteze (în special a tendonului ahilian). Inflamația nu se limitează numai la țesutul conjunctiv al zonelor de inserție (tendinite, fibrozite) ci afectează în egală măsură cartilajul și osul determinând periostita și osteita erozivă.

În formele severe apare un proces de neosificare reacțională a extremităților inflamate, a tendoanelor și ligamentelor. SA este considerată

Scanned with OKEN Scanner

astăzi ca făcând parte din grupul bolilor denumite de Moll (1974) „spondilartrite seronegative“ (SASN).

Criteriile 1 și 2 subliniază aspectele care diferențiază net SASN de PR seropozitivă, iar criteriile 3, 4, 5, 6, 7, 8 și 9 subliniază aspectele particulare prin care SASN se diferențiază și de PR seronegativă.

Principalele boli încadrate în SASN sunt : SA (considerată ca prototipul grupului), sindromul Reiter, artrita psoriazică, enteroartrite (colita ulceroasă, boala Whipple, boala Crohn), spondilita din boala Behçet, spondilita juvenilă.

Etiopatogenie

Cauza bolii rămâne necunoscută. Pe lângă rolul etiologic favorizant atribuit frigului, umezelii, traumatismului, emoțiilor negative etc., se acordă atenție predispozițiilor genetice, perturbărilor imunologice și infecțiilor.

Studii genetice (I.M. Walport) au stabilit că aproximativ 90% din bolnavii cu spondilită anchilopoetică sunt purtători ai antigenului de histocompatibilitate HLA—B_{27} (sau W_{27} după nomenclatura veche). Această constatare a determinat studii epidemiologice care au făcut posibilă aprecierea incidenței SA în rândul populației. Astfel s-a putut stabili că în zona temperată a Europei, unde HLA—B_{27} este prezent la 10% din populație incidența reală a spondilitei este de 0,2—1%, totalizând astfel numai pentru țara noastră un număr impresionant de bolnavi cu SA. În lumina acestor cercetări, frecvența îmbolnăvirilor prin spondilită depășește cu mult cifrele statistice existente.

Raportul clasic bărbați/femei de 10/1 (Polley și Slocumb) este și el mult modificat (5/1 sau chiar 3/1) prin depistarea mai frecventă a „formelor feminine“, posibil încă diagnosticate mai rar datorită pe de o parte idei ce mai persistă asupra raritații SA la femei, refuzului frecvent a acestora de a face radiografii de bazin, precum și tabloului clinic care este mai puțin tipic, localizare mai mult periferică decât axială (confuzii cu PR seronegativă) și formelor clinice cu evoluție mai blândă ca la bărbați.

Deși SA poate apare la orice vârstă, este mai frecventă între 18—40 ani (mai ales între 18—25 ani).

Incidența familială a SA este de 22,6 ori mai mare printre rudele bolnavilor în raport cu loturile de control (De Blècourt).

Evidențierea unor perturbări imunologice : hipergammaglobulinemie, prezența anticorpilor antigammaglobulinici, incidența crescută a anticorpilor antinucleari, prezența în ser a complexelor imune, deficitul celular T (cu implicații în imunitatea celulară) crește numărul factorilor etiologici incriminați în producerea SA (Șt. Șuțeanu).

Rolul infecției în etiopatogenia SA ocupă astăzi un loc aparte deoarece se consideră că SA ar corespunde unui model de artrită reactivă, asemănător cu RAA, rolul declanșator revenind unor antigene comune mai multor germeni gramnegativi (Klebsiella, Shigella, Yersinia, Salmonella, Enterobacter). În SA nu ar fi vorba de o infecție inițiatoare manifestată clinic, ci de o colonizare asimptomatică a intestinului.

Recent au apărut observații care pun în discuție și rolul infecției virale.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Anatomopatologie

Cele mai frecvente leziuni artro-sinoviale din SA sunt localizate la articulaţiile sacroiliace, interapofizare, costovertebrale şi ale centurilor (umăr, şold). Deşi asemănătoare cu sinovita din PR, sinovita din SA prezintă unele particularităţi: infiltrate limfocitare perivasculare, reducerea sau absenţa vilozităţilor sinoviale, hipervascularizaţia sinovială cu hialinizarea pereţilor vasculari (Mitrovič).

În structurile capsuloligamentare ca şi în capetele osoase diartrodiale se pot pune în evidenţă infiltrate limfohistiocitare cu proliferări conjunctive. În capsulă apar vase de neoformaţie, iar în zona subcondrală vasele sanguine proliferează şi pătrund în masa cartilaginoasă. La nivelul discurilor intervertebrale, simfizei pubiene, articulaţiei manubriosternale ţesutul cartilaginos poate prolifera, determinând sincondroza (fuzionarea cartilajelor articulare). Pentru Van Swaay (cit. de S. de Seze) imaginile de sincondroză în SA prezintă importanţă diagnostică deosebită.

În stadii mai evoluate poate apare sinostoza extremităţilor osoase, consecinţa modificărilor succesive cartilaginoase şi sub condrale (fibroplazie, metaplazie cartilaginoasă, condroosificare, anchiloză osoasă).

Originea „sindesmofitului", element anatomoradiologic caracteristic SA, nu este încă complet lămurită. Se consideră a fi rezultatul unei reacţii neoformatoare de os, care în faza iniţială se caracterizează prin inflamarea lamelelor externe ale inelului fibros discal, sindesmofite marginale (anulare, tip Van Swaay) (fig. 8.6). Spre deosebire de acestea există şi altele care se formează pe seama ţesutului

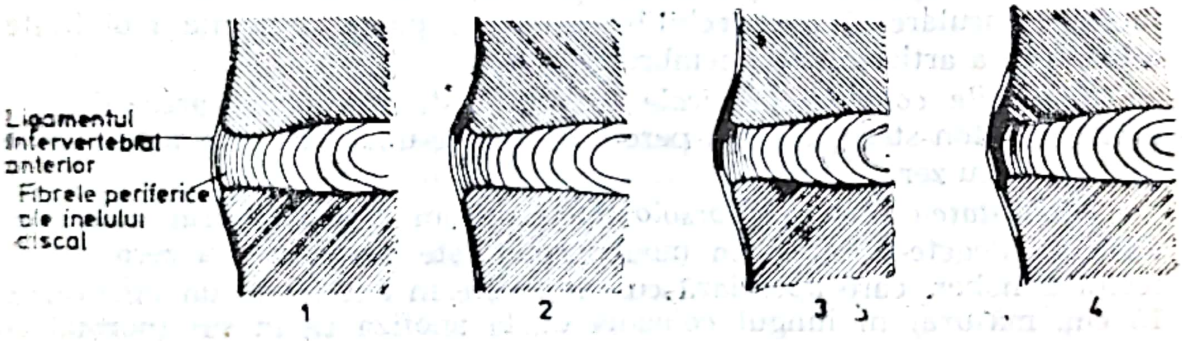


Fig. 8.6. Schema formării osificărilor intersomatice în spondilita anchilopoietică. Spondilita comună a tânărului: se vede cum osificarea intersomatică se formează şi progresează în spaţiul interdiscoligamentar situat între fibrele periferice ale inelului discal şi ligamentul intervertebral anterior (S. de Sèze)

prediscal, sunt grosiere, situate mai lateral, tot cu direcţie paralelă cu axul rahidian denumite parasindesmofite, ce pot fi întâlnite în SA dar sunt caracteristice altor forme de SASN.

Leziunile ce apar la locul de inserţie a ligamentelor şi tendoanelor (enteze) sunt denumite entezopatii sau, dat fiind caracterul lor inflamator, entezite.

Neoformaţiile şi eroziunile osoase prezente în SA interesează atât vertebrele care-şi modifică profilul, devenind „pătrate" (Romanus), cât şi alte oase (calcaneu, marele trohanter, ramurile pelvine), unde apar reacţii tenoperiostice, exostoze (25% Wilkenson şi col). Entezita calcaneană poate avea pe radiografie aspect de blindaj calcanean posterior, periostită, eroziune (modificări a căror importanţă diagnostică este cu atât mai mare cu cât apar în faze incipiente) sau spiculi entezofitici retro-sau subcalcaneeni.

Tabloul clinic

Simptomatologia clinică a SA este variată și polimorfă. Ea însoțește evoluția îndelungată continuă sau intermitentă a bolii, diferențiată în 4 stadii : prodromal, incipient, manifest, avansat.

Stadiul prodromal este necaracteristic, diagnosticat de cele mai multe ori retrospectiv. El se manifestă frecvent prin crize dureroase lombare ce sunt confundate cu lombalgii banale.

Stadiul incipient. Debutul este adesea central cu dureri sacrolombofesiere de tip inflamator (accentuate noaptea), meteorotrope, de lungă durată, rebele la tratament. Frecvent, îmbracă caracterul unei sciatalgii înalte unilaterale, bilaterale sau în basculă, ce coboară pe fața posterioară sau mai rar anterioară a coapsei, nedepășind regiunea poplitee.

Mai rar, la aproximativ 1/5 din bolnavi, debutul este periferic, caracterizat prin fenomene inflamatorii, localizate predominant la articulațiile membrelor inferioare (forma „scandinavică") sau entezitic pur aproape exclusiv prin talalgii uni — sau bilaterale rezistente la tratament.

O altă formă de debut este cea viscerală prin iridociclită, care poate precede manifestările articulare cu 2—4 ani.

Modificările de debut se pot asocia uneori cu alterarea stării generale, bolnavul putând prezenta subfebrilitate, inapetență, astenie și deficit ponderal.

Examenul aparatului locomotor ne poate oferi informații utile pentru elaborarea diagnosticului, întrucât prezența inflamației, durerilor, spasmelor musculare și a dezechilibrului static poate influența mobilitatea coloanei și a articulațiilor membrelor.

Mișcările coloanei cervicale le vom testa prin măsurarea distanței dintre menton-stern, occiput-perete și ureche-umăr, care în mod normal sunt egale cu zero.

Mobilitatea coloanei dorsolombare o vom investiga prin măsurarea distanței degete-sol, care în mod normal este de asemenea zero și prin testul Schöber, care apreciază cu cât crește în anteflexie un interval de 15 cm, măsurat în lungul coloanei de la apofiza L_5 în sus (normal cu 30 %).

De asemenea vom ține cont de limitarea înclinărilor laterale și a mișcărilor de rotație a trunchiului ca și de diminuarea expansiunilor respiratorii toracice. Presiunea anteroposterioară și laterală pe grilajul costal este dureroasă. De reală importanță diagnostică este evidențierea semnului „corzii de arc", descris de Forestier. În mod normal lateroflexia vertebrală se însoțește de contracția musculaturii paravertebrale de partea convexă, în SA contracția apare de partea concavă, realizând coarda de arc.

Participarea *articulațiilor sacroiliace* poate fi evidențiată prin apariția durerilor locale la mobilizarea lor prin presiune : pe sacru (în decubit ventral), pe crestele iliace anterosuperioare (în decubit dorsal) sau prin manevra Menell în decubit lateral, care constă în flexia membrului inferior în contact cu patul (gamba pe coapsă și coapsa pe abdomen) concomitent cu extensia forțată a coapsei situate deasupra.

Stadiul manifest, bogat în simptome, se caracterizează atât prin dureri, cât și prin tendința la anchiloză a articulațiilor coloanei vertebrale

Scanned with OKEN Scanner

și membrelor, mai ales a centurilor (spondilita rizomelică). Odată cu definitivarea anchilozei durerile dispar.

Debutul sacroiliac al SA este urmat de regulă de afectarea ascendentă a coloanei cu modificarea curburilor. Se remarcă ștergerea lordozei lombare, dureri la percuția apofizelor spinoase, contractura mușchilor paravertebrali și limitarea mișcărilor.

Afectarea coloanei dorsale se soldează frecvent cu accentuarea cifozei, realizând forma clinică descrisă de Bechterew și mai rar cu rectitudine, descrisă de Strümpell — Pierre Marie.

Anchiloza articulațiilor costovertebrale și costotransverse diminuă amplitudinea mișcărilor respiratorii cu fixarea coastelor în poziție de expir, determinând lisfuncție respiratorie de tip restrictiv.

În *stadiile avansate*, procesul inflamator cuprinde coloana cervicală, manifestându-se prin dureri, crize de torticolis și limitarea treptată a mișcărilor, începând cu flexia și extensia și terminând cu mișcările de rotație. Musculatura, spastică inițial, se atrofiază treptat, paralel cu instalarea rigidității, iar tendința de flexie anterioară a gâtului este însoțită de exagerarea lordozei cervicale, necesară păstrării orizontului vizual. Afectarea relativ frecventă a articulațiilor de rădăcină a membrelor în special a șoldurilor cu tendință la anchiloză, limitează funcția acestora.

În unele cazuri, interesarea preponderentă a articulațiilor membrelor cu deosebire a celor periferice, poate pune în discuție diagnosticul de PR, cu atât mai mult cu cât fenomenele inflamatorii pot fi dispuse simetric.

Atitudinea unui spondilitic în perioada de stare, cu capul proiectat anterior, cifoză toracală accentuată, ștergerea lordozei lombare și flexia discretă a articulațiilor coxofemurale și genunchi imprimă bolnavului profil caracteristic de „schior" (fig. 8.7).

Fig. 8.7. Spondilita anchilopoietică. Poziție de „schior".

Manifestările extraarticulare, mai frecvente în stadiul avansat al SA, sunt : alterarea stării generale la majoritatea bolnavilor, irite (2—25%, S. de Sèze), tulburări de irigație coronariană sau de conducere care preced sau însoțesc insuficiența aortică (1—3% din bolnavi), manifestări neurologice de tipul lombosciaticii bilaterale sau a sindromului de coadă de cal și amiloidoza care poate complica evoluția SA (6%).

Investigațiile biologice în stadiul incipient au valoare orientativă. În 2/3 din cazuri testele de inflamație sunt pozitive, cel mai valoros test fiind VSH.

În stadiul manifest, VSH este crescută aproape la toți bolnavii, mai ales în perioadele evolutive (30—60 mm 1 h). Foarte rar în formele benigne VSH este normală sau puțin crescută. Fibrinogenul este crescut, iar proteina C — reactivă prezentă. Electroforeza evidențiază hipoalbuminemie cu creș-

Scanned with OKEN Scanner

terea $alfa_2$— și gammaglobulinelor. Imunoelectroforeza pune în evidență IgA aproape constant crescută în formele active de boală, reversibilă sub tratament. Testele de depistare a factorilor reumatoizi sunt negative. Calciul, fosforul, fosfataza acidă sunt normale. Fosfataza alcalină este crescută la 50 % din bolnavi, la fel ca și creatinfosfokinaza. 17—cetosterolii, în general normali, pot prezenta uneori creșteri nesemnificative. Antigenul HLA—B_{27} prezent aproape la toți bolnavii, pe lângă semnificația etiopatogenică amintită, poate avea și valoare diagnostică în cazuri mai puțin clare.

Examen radiologic. Radiografia bazinului și a coloanei vertebrale ne poate furniza informații de mare importanță diagnostică, evolutivă și funcțională.

Sacroileita radiologică, descrisă pentru prima dată de Krebs, este aproape constant prima manifestare în SA. Ea este precoce, bilaterală și simetrică, mai evidentă pe malul iliac.

Calin, în 1981, face stadializarea radiologică a sacroileitei :

— gradul 0 (absentă) : marginile articulare sunt nete, spațiul uniform de lărgime normală ;

—gradul I (suspectă) : modificări incerte „de impresie" ;

— gradul II (minimă) : pierderea netității contururilor, eroziuni marginale și scleroza adiacentă minimală ;

— gradul III (moderată) : contururi estompate, modificări erozive cu pierderea spațiului și scleroză evidentă pe ambele versante articulare ;

— gradul IV (anchilozantă) : fuziune osoasă completă, cu sau fără scleroză reziduală.

De asemenea au fost descrise la articulația manubriosternală și simfiza pubiană modificări similare cu cele sacroiliace (semnul lui Androic).

Romanus descrie pe radiografiile dorsolombare de profil modificări de formă („remodelări") a corpilor vertebrali, determinate de erodarea unghiurilor antero-superior și inferior cu dispariția concavității anterioare (vertebre cu aspect „pătat", după autorii anglo-saxoni).

Radiografia coloanei dorsolombare (D_8—L_2) poate evidenția calcificări ligamentare cu aspect de legături intersomatice foarte fine ca un mic spicul marginal, care uneori se depistează cu lupa (semnul lui Ventz) sau o punte osoasă „sindesmofitul", element de joncțiune între corpii vertebrali, ce poate uni vertebre izolate sau porțiuni mai întinse de coloană, realizând aspectul clasic de „bambus" la formarea căruia participă calcificarea porțiunii anterioare a inelului fibros, ligamentul longitudinal lateral și formațiuni interne ale ligamentului anterior. Osteoporoza, modificare constantă și relativ precoce în SA, se traduce radiologic prin hipertransparența corpilor vertebrali al căror contur apare bine delimitat „trasat cu creionul".

Anchiloza articulațiilor interapofizare cu calcifierea capsulei articulare și a ligamentelor galbene marchează pe radiografia de față imaginea a două linii opace paralele, „șine de tramvai", completată cu „firul electric", care apare odată cu calcificarea ligamentelor interspinos și supraspinos.

Extinderea procesului inflamator la articulațiile membrelor, determină modificări similare PR : osteoporoză, pensarea spațiului articular, eroziuni ale suprafețelor articulare, calcificări de ligamente, anchiloză.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul radiologic al articulațiilor coxofemurale poate avea aspect de : „capsulosinovită“ cu pensarea spațiului articular, sclerotic cu osteofitoză evidentă sau anchilozant. Deși, de regulă, examenul radiologic confirmă diagnosticul clinic, se întâlnesc situații când acesta nu este concludent : bolnavi cu anamneză și examen fizic caracteristic pentru SA, neconfirmată radiologic sau imagine tipică de „bambus“ cu articulațiile sacroiliace normale.

Tomografia și tomografia computerizată pot fi utilizate când radiografiile standard nu oferă date concludente.

Scintigrafia, scintigrafia cantitativă oferă posibilitatea diagnosticului precoce al sacroileitei chiar în stadiul preradiologic.

Forme clinice

Formele clinice de spondilită anchilopoetică pot fi grupate în : simptomatice, topografice și în funcție de teren.

I F o r m e l e s i m p t o m a t i c e de SA pot avea diferite caracteristici :

— *Latente*, cu evoluție nedureroasă, care afectează coloana vertebrală transformând-o treptat într-o tijă rigidă cu modificări radiologice tipice de spondilită anchilopoetică.

— *„Formă minimă“* inclusă tot în acest grup, caracterizat prin afectarea izolată a articulațiilor sacroiliace a căror participare limitată la mișcări explică evoluția asimptomatică spre anchiloză a sacroileitei.

— *Fruste* sau abortive care se caracterizează prin dureri moderate vertebrale și articulare ale membrelor. Stabilirea diagnosticului de SA este bazată inițial numai pe prezența HLA-B27 pentru ca ulterior să fie confirmată clinic și radiologic.

— *Forma gravă*, continuu evolutivă (10—20%) este caracterizată atât prin afectarea rapidă și gravă vertebroperiferică (și viscerală) cât și prin rezistența la tratament. În acest grup se înscrie o formă rară descrisă de Forestier cu alterarea profundă a stării generale, a tabloului biologic și clinic care evoluează rapid spre anchiloză totală a coloanei și membrelor („omul de lemn“) (Boloșiu).

— *Spondilodiscita*, caracterizată prin leziuni eroziv-sclerotice ale corpilor vertebrali ce delimitează discul intervertebral afectat, este prezentă la 5—6% dintre bolnavii cu SA, poate evolua asimptomatic sau cu dureri localizate și cifoză angulară.

Mondena și colaboratorii, citat de H. Boloșiu descriu o formă particulară de spondilodiscită cu debut precoce și localizări multiple ale leziunilor sclerotice cu tendință de formare de punți osoase (pseudo-osteofite) la bolnavi cu sacroileită prezentă dar cu HLA-B_{27} negativ. Ei consideră că astfel de modificări pot să apară la persoane care nu sunt purtătoare ale fenotipului HLA-B_{27} și nu fac forme complete de SA. La cei ce posedă antigenul și fac forma veritabilă de SA spondilodiscita localizată este consecința unui traumatism.

— *Spondilita erozivă* se caracterizează prin leziuni distructive ale corpilor vertebrali traduse clinic prin dureri și rigiditate. Deși biologic și radiologic modificările sunt mai puțin importante și caracteristice, prezența HLA-B_{27} la majoritatea bolnavilor și mai ales evoluția confirmă de cele mai adeseori diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

II Forme topografice includ variate tipuri de SA.

— *SA cu debut clasic sacroiliac*, coloana vertebrală fiind afectată concomitent sau ulterior. După modul cum are loc afectarea coloanei au fost descrise :

SA tip Pierre Marie — Strümpell (rectilinie), formă clinicoevolutivă în care prinderea coloanei vertebrale este ascendentă.

— *SA tip Bechterew*, formă descendentă (cifotică).

— *SA tip Coste*, formă bipolară, concomitent descendentă și ascendentă.

— *SA forma localizată* caracterizată prin afectarea pentru o perioadă de timp limitată sau permanentă a unei zone rahidiene sau a unor articulații periferice (un segment izolat vertebral, sacroiliace, șold, genunchi etc.).

— *Entezopatie periferică idiopatică*, fără sinovită sau lezare a scheletului axial, însoțită însă de modificări biologice de tip inflamator și disimunitar.

— *SA forma scandinavică*, caracterizată prin asocierea la leziunile rahidiene tipice a suferințelor articulare periferice (pumni, glezne, degete), manifestări întâlnite la spondilitici cu HLA DR_4 prezent, trăsătură fenotipică frecventă și în poliartrita reumatoidă.

— *SA fără sacroileită*, foarte rar întâlnită în practică, a fost confirmată prin studii statistice speciale efectuate de Gran și colaboratorii (citat de Bolosiu) care au găsit modificări de tipul sindesmofitozei toracolombare la 1,3% și de spondilită anterioară la 0,5% din cei examinați care nu prezentau nici o modificare radiologică a articulațiilor sacroiliace, fenotipul HLA B_{27} fiind pozitiv la 57%.

III Forme clinice de SA în funcție de teren.

— *Spondilartropatia cu debut juvenil* (11% din totalul cazurilor de SA) afectează copii înainte de 16 ani, mai frecvent băieții. Se caracterizează prin atingere inițial asimetrică a articulațiilor periferice, în special la membrele inferioare (genunchi, șold, gleznă) la care după mai mulți ani (până la 12 ani) se asociază și suferința sacroiliacă sau vertebrală. Evoluția bolii este trenantă (luni sau ani). Biologic se pot evidenția frecvent modificări inflamatorii nespecifice, disglobulinemie și uneori prezența de lichid sinovial inflamator.

Radiologic SA juvenilă se caracterizează prin sacroileite de gradul I sau II, vertebre pătrate, sindesmofitoză și spondilodiscite. Anchilozele osoase sunt foarte rare.

Debutul periferic al SA juvenile face posibilă confuzia cu artrita cronică juvenilă (forma pauciarticulară), cu atât mai mult cu cât artrita juvenilă se asociază relativ frecvent cu sacroileita (23,7%).

— *Spondilita anchilopoietică la vârstnici.* Apare în jurul vârstei de 50 ani manifestându-se prin jenă dureroasă și redoare lombară care au uneori caracter nevralgic. Concomitent cu această manifestare poate apare și redoare cervicală, simptome ce limitează mult capacitatea funcțională. Manifestările biologice (VSH și hiperglobulinemie) sunt moderate iar examenul radiologic pune în evidență modificări reduse de sacroileită, uneori unilaterală și coexistența în aproximativ 40% din cazuri a sindesmofitelor și osteofitelor la nivelul coloanei dorsale inferioare și lombare.

— *Spondilita anchilopoietică la femei.* Datorită tabloului clinic mai puțin tipic, localizării mai mult periferice și evoluției moderate, mai puțin severă ca

Scanned with OKEN Scanner

la bărbați, este subevaluată ca frecvență, o parte din cazuri rămânând nediagnosticate.

Prin cercetări statistice mai recente s-a stabilit că raportul real bărbați/femei este de 5/1 sau chiar 3/1 și nu 10/1 cum a fost apreciat inițial.

Boala afectează mai ales femeile tinere (20—30 ani) manifestându-se de la început fie prin dureri lombare nocturne și redoare matinală, fie prin dureri articulare migratoare localizate la membrele superioare și inferioare care sunt însoțite mai frecvent decât la bărbați de leziuni articulare periferice cu caracter eroziv și mai rar de calcaneită. De remarcat că deși alte atingeri extraarticulare sunt foarte rare, uveita este prezentă în proporție egală ca și în formele masculine.

Examenul radiologic prezintă și el unele particularități în funcție de sex (Gran și col.):

— modificarea articulațiilor sacroiliace la bărbați este mai importantă și mai frecventă ca la femei, la care predomină afectarea simfizei pubiene;

— la bărbați procesul spondilitic interesează frecvent segmentul lombar, pe când la femei predomină numeric localizarea cervicală (adesea izolată);

— la bărbați, spre deosebire de femei, există un raport direct atât între severitatea sacroileitei și limitarea mișcărilor lombare cât și între afectarea coloanei dorsale și diminuarea amplitudinii mișcărilor respiratorii.

Evoluția mai puțin caracteristică, predilecția pentru articulațiile periferice și raritatea manifestărilor extraarticulare fac ca diagnosticul spondilitei la femei să se fixeze adesea la 5—10 ani de la debut. Nu rareori diagnosticul real este ignorat sau apreciat greșit, considerându-se că este vorba de poliartrită reumatoidă seronegativă.

— *Spondilita anchilopoietică la persoane cu HLA-B_{27} negativ*

Deși s-au purtat multe discuții despre oportunitatea diferențierii spondilitelor în două forme clinice, în funcție de prezența sau absența antigenului HLA-B_{27} nu s-a ajuns la realizarea acestei împărțiri deoarece ambele forme poartă aceleași caractere clinice, au aceeași evoluție și se soldează cu aceleași complicații (Bywaters). Singura diferențiere semnalată de Khan și col. (cit. Boloșiu H.) a fost frecvența mai mare a uveitei la bolnavii cu HLA-B_{27} pozitiv (76%).

Studiul comparativ al bolnavilor cu SA, purtători ai antigenului HLA-B_{27} sau seronegativi nu a putut pune în evidență modificări ale manifestărilor osteoarticulare sau evolutive care să justifice descrierea unor forme clinice separate.

Evoluție

SA neglijată terapeutic generează în 10—20 ani invalidități grave prin fixarea definitivă a coloanei și articulațiilor mari. Tratamentul corect poate contribui la stabilizarea sau încetinirea procesului inflamator, făcând posibilă recuperarea funcțională cu menținerea îndelungată a unei vieți active.

Prognosticul vital este în general bun, decesul putând surveni prin insuficiență cardiacă, amiloidoză sau boli intercurente.

Diagnosticul

Se face pe baza unor semne clinice obiective (Schöber, indice-sol, menton-stern), a examenului radiologic (sacroileita bilaterală, artrita in-

Scanned with OKEN Scanner

terapofizară posterioară, semnul lui Romanus sau Ventz) și a modificărilor biologice (VSH crescută, prezența antigenului HLA-B_{27}).

Adesea diagnosticul de spondilită anchilopoetică se stabilește de la 4—5 ani după debutul real al bolii datorită necunoașterii sau ignorării criteriilor de diagnostic, în special la femei, deoarece încă se mai consideră că spondilita feminină este foarte rară. Alteori nu se apreciază corect simptomatologia de debut mai ales la forma juvenilă și cea periferică a adultului sau nu se recurge la alte investigații în special la scintigrafie sacroiliacă. Nu rareori examenul radiologic poate fi interpretat eronat dacă nu se acordă atenție suficientă modificărilor inițiale ale articulațiilor sacroiliace (gradul I și II, după Calin).

Elaborarea unor criterii unitare de diagnostic s-a dovedit a fi de importanță practică reală (Simpozionul OMS, Roma, 1963) (tabel 8.8).

Tabel 8.8

Criterii pentru diagnosticul spondilitei anchilopoetice

1. Durere lombară inferioară și redoare cu durata de peste 3 luni, necalmată la repaus
2. Durere și redoare în regiunea toracică
3. Limitarea mișcărilor coloanei lombare
4. Limitarea expansiunii inspiratorii toracice
5. Irită în antecedente, în prezent sau sechelele acesteia
6. Modificări radiologice ale articulațiilor sacroiliace caracteristice pentru SA

Diagnosticul pozitiv : coincidența a 4 din 5 criterii clinice sau criteriul 6 asociat cu oricare din cele 5 criterii clinice

(OMS, Roma, 1963)

Deși criteriile formulate la Roma rămân valabile, unii specialiști le preferă pe cele propuse de Van der Linden în 1985 :

1. *Criterii clinice*

a. durere și redoare lombară cu durata de peste 3 luni, ameliorată de exercițiu și necalmată de repaus ;

b. limitarea mișcărilor coloanei lombare în plan sagital și frontal ;

c. limitarea expansiunii toracice ;

2. *Criterii radiologice :* sacroileită bilaterală de cel puțin gradul 2 sau unilaterală de gradul 3—4 ;

Gradare :

1. *SA definită :* criteriul radiologic asociat cu cel puțin un criteriu clinic (2 + a, b sau c)
2. *SA probabilă :* a. trei criterii clinice (a + b + c)
   b. criteriul radiologic (2) fără simptome sau semne clinice (caz în care trebuie luate în considerare și alte cauze de sacroileită).

La stabilirea diagnosticului se va lua în considerare faptul că în SA mișcările coloanei în plan frontal sunt limitate și dureroase, Lasègue este negativ, reflexele osteotendinoase sunt normale, afectarea articulațiilor periferice este relativ frecventă, iar starea generală poate fi alterată (febră, astenie, inapetență). În plus nu vor fi omise și alte date

Scanned with OKEN Scanner

clinice ce pot sugera SA : oligoartrita seronegativă (frecventă la membrele inferioare), prezența coxitei și a entezitelor, în special talalgia (SA este considerată azi ca „polientezită"), irită și prezența antigenului HLA-B_{27}.

De asemenea la bolnavii tineri cu SA juvenilă se va evita confuzia cu PR ținând cont că în SA juvenilă este prezentă oligoartrita seronegativă (frecventă la membrele inferioare) la care se poate asocia talalgia (entezită), prezența HLA-B_{27} paralel cu afectarea articulațiilor sacroiliace (clinic, radiologic și scintigrafic). Diagnosticul complet al SA include în mod obligator precizarea capacității funcționale (CF).

Diagnosticul funcțional

Pentru aprecierea capacității funcționale a bolnavului cu SA se poate folosi indexul funcțional al American Rheumatism Association (utilizat și în aprecierea CF în PR).

1 — CF completă cu posibilitatea de a exercita normal profesiunea
2 — CF normală, cu excepția handicapului durerii și redorii
3 — CF limitată, permițând bolnavului numai o mică parte din ocupațiile uzuale și propria îngrijire
4 — Infirmitate importantă : bolnav imobilizat la pat sau în fotoliu, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu dificultate.

Diagnosticul diferențial

Se face în primul rând cu afecțiunile incluse în grupul SANS :

— *Sindromul Reiter* caracterizat în formele sale complete prin triada : uretrită (diaree), conjunctivită, artrită, la care se mai pot adăuga leziuni cutaneo-mucoase, transformând-o în tetradă.

— *Artrita psoriazică* caracterizată prin prezența dermatozei asociată artritei.

— *Sindromul Behçet,* afecțiune multisistemică (având ca bază vasculita diseminată), polimorfă, caracterizată prin stomatită aftoasă, ulcerații genitale, irite recidivante și manifestări articulare.

— *Enteroartritele.* Diagnosticul este dificil la bolnavii cu SA veritabil cu enterocolopatii cronice asociate. Enteroartritele au de obicei sacroileită izolată și adesea manifestări asociate cu oarecare specificitate cum ar fi eritemul nodos. Explorări digestive adecvate precizează adesea diagnosticul.

— *Poliartrita reumatoidă* caracterizată prin afectarea cu predilecție a sexului feminin, localizare articulară periferică simetrică, cu teste biologice specifice.

— *Spondiloza,* frecventă după 50 ani, cu modificări radiologice caracteristice (pensare discală, osteofitoză etc.).

— *Boala Scheuermann* sau cifoza dureroasă a adolescentului, evidențiată radiologic prin îngustarea discurilor intervertebrale, hernii intraspongioase (nodulii Schmorl) și vertebre cuneiforme.

— *Hernia de disc* caracterizată prin debut brusc, scolioză, dureri lombare și iradiate, asociate uneori cu modificări neurologice.

Morb Pott cu gibozitate angulară, alterarea stării generale, modificări radiologice tipice (leziuni distructive cu tasarea corpilor vertebrali și pensări discale).

Scanned with OKEN Scanner

— *Neoplasme primitive* sau *secundare* ale coloanei cu modificări radiologice tipice, creşterea VSH şi alterarea stării generale.

— *Hiperostoza anchilozantă vertebrală Forestier* ce apare după 50 ani la obezi, adesea diabetici, caracterizată prin osteofite exuberante ce formează un „culeu osteofitic continuu" pe partea dreaptă a coloanei dorsale, articulaţiile sacroiliace fiind normale.

Diagnosticul diferenţial se va face şi cu coxartroza, ileita condensantă, spondilite şi spondilodiscite infecţioase, dorsalgia benignă a femeilor tinere etc.

Tratamentul

Are ca obiectiv principal combaterea fenomenelor inflamatorii cu menţinerea capacităţii funcţionale. Complexitatea tratamentului (igieno-dietetic, postural, medicamentos, balneofizical şi ortopedico-chirurgical) şi durata mare de administrare fac necesară cooperarea bolnavului.

Repausul prelungit la pat va fi indicat numai în perioadele evolutive. În afara acestor perioade, repausul de noapte şi zi va totaliza 10—12 ore. Activitatea obişnuită va fi intercalată cu şedinţe de gimnastică medicală sau tratament postural. Bolnavul va utiliza pat drept, semitare, cu pernă mică. Lordoza lombară se va menţine prin introducerea unui rulou sub lombe, iar proiecţia anterioară a capului şi gâtului va fi oprită prin sprijinirea umerilor pe pernă, poziţie ce permite extensia coloanei cervicale. Pentru a combate şi diminua cifoza se vor aplica săculeţi cu nisip (uscat şi călduţ) pe coloana dorsală când bolnavul este în decubit ventral sau pe umeri şi genunchi în decubit dorsal.

Tendinţa la flexie a articulaţiilor coxofemurale şi genunchilor va fi combătută prin decubit ventral (20—30') repetat de câteva ori în timpul zilei sau prin aplicarea unor săculeţi cu nisip pe articulaţiile şoldurilor şi a genunchilor, bolnavul fiind în decubit dorsal. Tendinţa la echinism va fi combătută prin utilizarea în timpul repausului a unui suport care să menţină piciorul la 90° faţă de gambă.

Tratamentul medicamentos constă în administrarea de medicamente cu acţiune antiinflamatoare şi antialgică.

Acidul acetilsalicilic este administrat relativ frecvent mai ales în formele periferice. Doza iniţială de 3—4 g/zi se reduce odată cu diminuarea fenomenelor inflamatorii şi dureroase la doza de întreţinere de 1—3 g/zi.

Fenilbutazonul şi derivaţii săi : Tanderil (oxifenilbutazona), Reumanol, Tomanol etc. la fel ca şi Perclusone (combinaţia unui derivat de pirazolonă cu unul de clorfenoxiacetamidă) constituie medicaţia de elecţie a SA.

Tratamentul cu fenilbutazonă începe cu doze de atac de 400—600 mg/zi, timp de 7—10 zile, după care se scade treptat la 100—200 mg/zi, timp de 4—6 săptămâni. Fosdick a propus administrarea fenilbutazonei în supozitoare timp îndelungat (8—10 ani) câte 100 mg/zi la 3 zile, metodă ce s-a soldat cu rezultate clinice favorabile.

Instituirea tratamentului cu pirazoloni necesită cunoaşterea contraindicaţiilor, efectelor secundare şi a măsurilor de precauţie : regim hiposodat, administrare de alcaline, control renal şi hematologic la 2—3 săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

Indometacinul relativ bine tolerat digestiv, este indicat atât în stadii inițiale, cât și în cele tardive (75—150 mg/zi) timp de 2—4 săptămâni. Ulterior se poate trece la tratamentul de întreținere cu 50 mg/zi timp nedefinit, de preferat în supozitoare. Efectele secundare, mai frecvente la doze mari (100—150 mg/zi) cefalee, tulburări nervoase și manifestări gastro-intestinale, necesită reducerea dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Ibuprofenul (Brufen, Paduden) cu acțiune predominant antialgică relativ bine tolerat digestiv, se administrează în doze de 600—1200 mg (3—6 drag.) timp de 6—8 săptămâni.

Piroxicam (Feldene), antiinflamator activ cu acțiune antialgică evidentă, bine tolerat digestiv, se administrează în doză unică de 20 mg/zi (1 tabletă a 20 mg) timp de 4—5 săptămâni.

Voltarene (Diclofenac), antialgic și antiinflamator puternic (prin blocarea prostaglandinelor), bine tolerat digestiv, este administrat în doză de 75—150 mg/zi.

Hormonii corticoizi sunt administrați relativ rar pe cale generală. În formele periferice cu evoluție rapidă, rezistente la alte tratamente, se poate recurge la utilizarea Prednisonului (30—40 mg/zi timp de 10—20 zile).

Mult mai frecvent recomandăm terapia locală cu hidrocortizon sau corticoizi „retard" (Depot-Medrol, Kenalog, Urbason-Depot, Diprophos, în infiltrații intraarticulare, periarticulare sau paravertebrale.

Tratamentul cu *D-penicilamină* a dat rezultate foarte bune în unele cazuri de SA cu artrită periferică.

Sulfasalazina (Salazopyrina), combinație între acidul acetilsalicilic și sulfapiridină cu acțiune bacteriostatică, antiinflamatoare și imunomodulatoare influențează favorabil SA cu artrite periferice. Se administrează în cure prelungite 4—6 luni, câte 2—3 g/zi.

Utilizarea Salazopyrinei a plecat de la constatarea că majoritatea bolnavilor cu spondilartropatii (suferințe rahidiene și articulare periferice) prezintă și leziuni inflamatorii iliocolice (30% leziuni inflamatorii macroscopice și 60% leziuni histologice situate în submucoasă) care rămân neinfluențate de AINS dar sunt sensibile la Salazopyrină, ceea ce a făcut ca unii autori să propună Salazopyrina ca tratament de fond al spondilartropatiilor chiar și la cei care nu prezintă enterocolopatie definită. Plecând de la ipoteza tulburărilor imunologice în SA, s-a încercat și tratamentul cu substanțe imunodepresoare. Unii specialiști au folosit Ciclofosfamida la spondilitici cu forme active care nu au răspuns la AINS obținând rezultate bune. Ameliorarea rapidă pledează mai mult pentru acțiune antiinflamatorie decât imunodepresoare.

Tratamentul cu factori fizici se axează în formele incipiente în primul rând pe röntgenterapie antiinflamatoare administrată în doze mici de 50—75 r, totalizând 600—800 r. Câmpurile vor fi orientate pe articulațiile sacroiliace și coloana dorsolombară. În formele cu tendință rizomelică se vor iradia și articulațiile coxofemurale și scapulohumerale.

În afara perioadelor de acutizare se vor asocia în scop antialgic, antiinflamator, decontracturant și trofic local, vibroterapia ultrasonică, curenți de înaltă sau medie frecvență, ionogalvanizări cu salicilat de sodiu, clorură de calciu etc.

Scanned with OKEN Scanner

Termoterapia blândă de scurtă durată şi masajul sedativ cu acţiune decontracturantă vor precede cultura fizică medicală.

Hidrokinetoterapia este un factor terapeutic de mare importanţă atât în păstrarea sau recuperarea mobilităţii vertebrale şi a articulaţiilor mari, cât şi în fortificarea musculaturii paravertebrale şi a membrelor.

Gimnastica respiratorie şi de întărire a musculaturii abdominale este absolut obligatorie. Ea va avea ca scop păstrarea respiraţiei toracice şi educarea respiraţiei abdominale cu creşterea indicelui diafragmatic.

La dozarea eforturilor şi a amplitudinii mişcărilor, vom ţine cont de examenul radiologic, deoarece osteoporoza avansată poate periclita integritatea sistemului osteoarticular.

Ergoterapia prezintă importanţă atât prin contribuţia la menţinerea mobilităţii cât şi prin implicaţii socio-economice.

Când capacitatea funcţională este păstrată se recomandă continuarea activităţii profesionale cu condiţia evitării factorilor reumatogeni.

Balneoterapia rămâne un factor terapeutic de bază în stadiile neevolutive. Vom indica în primul rând staţiunile balneare cu bazine amenajate pentru kinetoterapie (Felix, 1 Mai, Mangalia, Herculane etc.).

Tratamentul chirurgical-ortopedic aplicat judicios la bolnavi selectaţi corect poate da rezultate bune. Pot beneficia chiar şi cei cu cifoze accentuate, unde se practică osteotomia vertebrală sau cei cu anchiloze în poziţii vicioase ale şoldului, care pot fi rezolvate prin proteze totale de şold de tip McKee.

O măsură ortopedică corectivă cu rezultate terapeutice bune în SA cu tendinţă la cifoză este purtarea unui corset circular amovibil (tip Swain sau Taylor).

SINDROMUL REITER

Veceslav Carasevici
Corina Nacu

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy (sin. : sindrom oculouretrosinovial negonococic, boala Reiter) este o artrită reactivă caracterizată prin triada simptomatică : uretrită (cervicită) negonococică şi/sau diaree, conjunctivită şi artropatie de tip inflamator care poate deveni tetradă prin asocierea balanitei şi eventual a unor leziuni cutaneo-mucoase. În evoluţie sindromul Reiter se poate asemăna destul de mult cu SA datorită faptului că odată cu articulaţiile periferice este afectată şi coloana vertebrală. Tendinita ahiliană, iridociclita şi mai rar leziunea cardiacă măresc şi mai mult asemănarea, mai ales atunci când pacientul nu acordă atenţie sau uită să declare uretrita (cu Chlamydia sau Mycoplasma) care a precedat boala. Afectând cu precădere bărbatul adult tânăr (20—30 ani) sindromul poate apare în perioada postdizenterică sau posturetritică într-o proporţie pe care Paronen şi Csonka o apreciază la 2—8%.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Există o predispoziție genetică, 75% din bolnavi au HLA B27 prezent. Agentul infecțios responsabil de boală este variabil : Chlamydia, Mycoplasma — cu localizare genito-urinară și Shigella Flexneri, Yersinia enterocolitica — pentru tubul digestiv. Au fost puși în evidență anticorpi în titruri semnificative pentru acești germeni.

Simptomatologie

Succesiunea triadei nu respectă o anumită ordine. De obicei manifestările oculare apar primele și când pot fi corelate cu un episod dizenteric sau intestinal nespecific ne orientează spre diagnostic. Alteori afecțiunea poate debuta prin uretrită sau manifestări articulare.

În perioada de stare manifestările clinice (articulare, oculare, uretrale) sunt mai bine diferențiate, fiind mai ușor de identificat.

Manifestările genito-urinare sunt dominate de uretrita negonococică cu secreție opalescentă (uneori purulentă sau chiar sanguinolentă) ce durează 8—15 zile, nefiind excluse însă evoluțiile de lungă durată (luni sau chiar ani) cu caracter recidivant. Uretrita poate fi discretă, trecută cu vederea de bolnav sau severă, complicată cu cistită, prostatită, epididimită sau pielonefrită (S. de Sèze).

Matifestările articulare de tip artritic reprezintă elementul prin-intensitate moderată, durează câteva zile (mai rar 1—2 săptămâni) caracterizându-se prin dureri, fotofobie, lăcrimare, secreții purulente asociate uneori cu ulcerații corneene sau chiar retinită recurențială.

Manifestările articulare de tip artritic reprezintă elementul principal cvasiconstant al sindromului. Instalate brusc, ele se caracterizează prin localizare asimetrică succesivă, dureri, căldură locală și uneori hidartroză inflamatorie voluminoasă la genunchi, însoțită câteodată de chist Baker ce poate duce la ruptura sinovialei cu scurgerea lichidului sinovial în molet complicație ce riscă a se confunda cu tromboflebita (Miehle 1979).

Artropatia durează câteva săptămâni (mai rar 1—2 ani), fiind localizată la genunchi, glezne, sacroiliace sau articulațiile mici ale coloanei și piciorului, la care se pot asocia lombalgii sau talalgii. Artropatiile severe, recidivante pot genera hipotrofii musculare și tulburări funcționale caracterizate prin limitarea mișcărilor, care de regulă nu se remit complet.

Starea generală a bolnavului este constant alterată (febră, astenie, paliditate, cefalee și rahialgii), mai ales în formele trenante, severe ce pot evolua spre SA.

Examenele de laborator

Sunt necaracteristice și au importanță în aprecierea stării bolnavului în context cu simptomatologia ce o prezintă : VSH accelerată, anemie normo- sau hipocromă, leucocitoză moderată (8 000—12 000/mmc) cu mononucleoză și eozinofilie. Titrul ASLO este normal, iar testele de depistare a factorilor reumatoizi sunt negative.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul secreției uretrale, negativ pentru gonococi, evidențiază uneori prezența de incluziuni virale (Amor, citat de Șt. Șuteanu).

Lichidul sinovial este tulbure conține 5 000—50 000 leucocite pe mmc, cu predominanța polinuclearelor. Evidențierea în sedimentul lichidului sinovial a celulei Pekin sprijină diagnosticul.

Modificările radiologice (osteoporoză, periostită, pensare articulară) sunt necaracteristice, fără importanță diagnostică. Sacroileita, adesea asimptomatică, apare tardiv traducându-se radiologic prin proliferare osoasă a articulației la nivelul ligamentului interosos, ajungând în cazuri foarte rare la anchiloză. Părerea mai veche că sacroileita este unilaterală astăzi nu se mai confirmă. Spondilita reiteriană se caracterizează radiologic prin prezența parasindesmofitelor în regiunea dorsală inferioară și lombară superioară (D_9—L_3). Se remarcă de asemenea prezența periostitei cu tendință la formare de exostoze (pinteni calcaneeni).

Diagnosticul pozitiv al sindromului Reiter se bazează pe triada simptomatică (uretrită, conjunctivită și poliartrită asimetrică), episod diareic în antecedente, evoluție în puseuri recidiviante, prezența leziunilor cutaneomucoase și evidențierea incluziunilor citoplasmatice uretrale sau sinoviale. Arnett și colaboratorii remarcă prezența crescută (aproape 60—90%) a antigenului HLA-B27.

Stabilirea diagnosticului poate fi ușoară prin consultarea unor criterii clinice de diagnostic (tabel 8.9).

Tabel 8.9

Criterii pentru diagnosticul sindromului Reiter (Calin, 1984)

1. Oligoartrită asimetrică
2. Uretrită
3. Dizenterie
4. Afectare oculară cu caracter inflamator
5. Leziuni cutaneo-mucoase

Diagnosticul pozitiv : prezența oligoartritei asimetrice (criteriul nr. 1) asociat cu cel puțin unul din criteriile 2, 3, 4, 5.

Forme clinice. Miehle (1979) a diferențiat următoarele forme clinice de sindrom Reiter :

1. acut, evoluând spre vindecare în 2—6 luni ;
2. cronic de la început, fără remisiuni prelungite ;
3. cronic recidivant, evoluând zeci de ani cu remisiuni prelungite ;
4. la tânăr sau la femeie ;
5. formă particulară ce se transformă în SA, PR atipică sau reumatism psoriazic.

Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu grupul SASN care posedă trăsături imunogenetice, biologice și clinicomorfologice comune :

— reumatismul psoriazic este anunțat adesea prin leziuni cutanate ce preced prinderile articulare (oligoartrita asimetrică) ;

— *sindromul Behçet* se prezintă cu leziuni cutaneomucoase caracteristice ;

— *grupul enteroartritelor* (rectocolita ulcerohemoragică, ileita regională Crohn și boala Whipple) se diferențiază prin absența leziunilor cutaneomucoase și oculare ;

Scanned with OKEN Scanner

— *SA* cu manifestări articulare periferice, evoluează mai trenant, este mai rezistentă la tratament și se asociază cu leziuni sacroiliace mai precoce.

Evoluția sindromului este diferită. Formele ușoare se remit total în câteva săptămâni, fără sechele. Formele severe persistă uneori luni sau ani, sunt recidivante și pot afecta capacitatea funcțională prin sechele articulare și musculare (artropatii deformante, contracturi musculare etc.).

Prognosticul vital este bun, cel funcțional este rezervat mai ales în formele recidivante evolutive.

Tratament

Se face diferențiat, în funcție de momentul evolutiv. În perioada acută se administrează antibiotice timp de 7—10 zile (Tetraciclină 2 g/zi, Rowamicină 1,5—2 g/zi sau în caz de intoleranță Eritromicină 1,6—2 g/zi). Concomitent se vor prescrie antiinflamatoare : Fenilbutazona (500—700 mg/zi) sau Indometacin (100—150 mg/zi) timp de 10—15 zile. După diminuarea inflamației și a durerii se va continua cu AINS în doză de întreținere.

În formele rezistente se recurge la corticoterapie generală de scurtă durată sau tratament local (Volon, Diprophos, Depot-Medrol).

În formele agresive, prelungite se pot administra săruri de aur sau antipaludice de sinteză. Faber (citat de I. Urseanu) a utilizat cu rezultate bune medicația imunodepresoare (Methotrexat).

Un rol terapeutic deosebit în prevenirea și recuperarea sechelelor articulare și musculare le revine factorilor fizici de tratament. Kinetoterapia (în special hidrokinetoterapia) în asociere cu electroterapie și masaj vor contribui atât la păstrarea mobilității și supleții articulare, cât și la tonifierea musculaturii interesate.

Sinhromul Behçet

Sindromul Behçet (sin. : marea aftoză, reumatism aftos) este o boală multisistemică, polimorfă, caracterizată prin stomatită aftoasă, ulcerații genitale, uveită, manifestări articulare, tromboze venoase, atingeri ale sistemului nervos central.

Boala face parte din grupul SANS, afectează cu predilecție bărbatul tânăr (20—30 ani) atingând însă și vârstele extreme (15—60 ani).

Deși este mai frecvent întâlnită în Japonia, Orientul Mijlociu, și bazinul estic al Mediteranei a fost diagnosticată uneori și în țara noastră.

Etiologie. Cauzele bolii sunt necunoscute. Cele mai discutate ipoteze sunt : virală, alergică, imunologică. Formele familiale au fost semnalate în numeroase observații. Prezența antigenului HLA -B_5 în proporție de 60—80% din cazuri (Hamza M.) pledează pentru o predispoziție genetică.

Anatomie patologică. Leziunea de bază a bolii este vasculita diseminată ce constă în prezența de infiltrate cu polinucleare la debut, iar în fazele subacute și cronice cu limfocite și macrofage. Leziunea interesează țesuturile vasculare și perivasculare cu îngroșarea pereților și reducerea lumenului vasului până la ocluzie, având ca rezultat tromboze, hemoragii și zone de necroză. Vasculita poate afecta orice teritoriu din circulația sistemică și pulmonară, localizându-se atât pe artere cât și pe vene și venule.

Simptomatologie. Sindromul Behçet debutează adesea ca o infecție acută cu alterarea stării generale, febră, astenie la care se asociază *aftoza bucală* și *genitală* (cu adenopatie satelită). Aftele trec prin stadii succesive de exantem, veziculă, ulcerație, cicatrizare prin epitelizare (nu lasă cicatrici).

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările cutanate apar sub formă de noduli dermohipodermici (tip eritem nodos sau noduli duri roșii-violacei cu evoluție torpidă), pseudofoliculită necrotică, hipersensibilitate cutanată la traumatisme minore chiar după puncție venoasă (la locul punctiei apare o leziune papuloasă care devine papuloveziculoasă, apoi papulopustuloasă). Această hipersensibilitate cutanată apare la 24 ore, atinge maximum la 48 ore și constituie un argument major pentru diagnostic.

Manifestările oculare. Uveita este una din manifestările clinice cele mai tipice ale bolii. Se poate însoți de hipopion al camerei anterioare sau posterioare, vasculară retiniană. Alte manifestări oculare posibile dar mai rare sunt: irita inițial unilaterală bilateralizându-se după câteva zile, conjunctivita, sclerita, ketratita.

Manifestările articulare se întâlnesc în aproximativ jumătate din cazuri, cel mai adesea sub formă de mono sau oligoartrite interesând articulațiile mari (genunchi, tibiotarsiene, coate și pumni). Se caracterizează prin dureri, tumefacții, tendință la simetrie și uneori hidartroză, evoluția putând fi cronică, cu caracter migrator, fără a lăsa însă sechele. Examenul radiologic nu evidențiază modificări semnificative.

Manifestările digestive se caracterizează prin aftoza bucală ce determină o stomatită dureroasă, disfagie, dureri abdominale difuze, dispepsie. Ulcerațiile pot apare pe tot tractul digestiv, generând o enterocolită aftoasă cu evoluție zgomotoasă ce poate ajunge la perforație.

În 10—20% din cazuri apar *manifestări neurologice:* sindrom de trunchi cerebral, meningomielitic sau encefalitic.

Investigațiile de laborator marchează: creștere VSH, hiperalfa$_1$, alfa$_2$ și gammaglobulinemie, anemie și leucocitoză cu eozinofilie.

Examenul radiologic al articulațiilor este normal sau confirmă hidatroza (lărgirea spațiului articular), iar cel digestiv asociat endoscopiei poate evidenția ulcerații intestinale.

Coloana vertebrală poate fi și ea afectată (10%) în cazurile de sindrom Behçet cu HLA B27 prezent. Spondilita behçetiană se localizează cu predilecție cervical (primele vertebre) modificările sacroiliace rămânând discrete (sacroileită în stadiul I sau II).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența triadei: stomatită aftoasă, ulcerații genitale, irită recidivantă descrisă de Behçet, sau pe prezența „marei aftoze Touraine", (aftoză buco-genitală, leziuni oculare asociate altor manifestări viscerale). Hubault și colaboratorii au elaborat scheme ce ușurează fixarea diagnosticului (tabel 8.10).

Tabel 8.10

Criterii pentru diagnosticul Behçet

Criterii majore
1. Aftoză bucală
2. Aftoză genitală
3. Uveită anterioară sau posterioară cu sau fără hipopion și/sau vasculită retiniană
4. Hipersensibilitate cutanată la locul injecțiilor
Criterii minore
a. Flebită
b. Artrită
c. Pseudofoliculită necrotică

Sindromul Behçet cert în cazul coincidenței: 1 + 2 + 4; 1 + 3 + 4 sau 1 + 4 + oricare din a, b sau c.

după Hubault și col.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se va face cu : eritemul polimorf, sindromul Stevens Johnson (ectodermoza pluriorificială), reumatismul articular acut, poliartrita reumatoidă.

Evoluție. Afectarea este cronică, recidivantă, cu perioade de remisiune până la 10 ani. *Prognosticul* este bun cu excepția cazurilor cu complicații oculare, neurologice și renale.

Tratamentul de fond al sindromului se face cu antimalarice de sinteză (Clorochin, Nivaquin) administrate după schema utilizată în P.R. Local sunt necesare tratamente topice pentru aftoza bucală (soluție de xilină 4%, tetraciclină de supt, atingeri cu nitrat de argint), pentru ulcerații (dezinfectante locale, Synalar, Locacotern), iar pentru flebite anticoagulante.

In absența fenomenelor digestive supărătoare se poate recurge la antiinflamatoare nesteroidiene ca Aspirina, Indometacin, Fenilbutazona, Diclofenac etc. Ipoteza etiologiei virale justifică folosirea antibioticelor cu acțiune asupra virusurilor de talie mare (Rowamicina, Lincomicina, Eritromicina sau Tetraciclina).

Corticoterapia în doze mari (Prednison 1,5 mg/kgcorp/zi) este indicată în tratamentul complicațiilor oculare și nervoase.

Utilizarea preparatelor imunodepresoare : Clorambucil (0,1—0,2 mg/kgcorp/zi) sau Azathioprina (Imuran) în doze de 2—2,5 mg/kgcorp/zi timp de 4—6 luni, la fel ca și a imunostimulatoarelor : Levamisol (clorura racemică) 2,5 mg/kgcorp/24 h în tratamentul sindromului Behçet s-a soldat cu rezultate încurajatoare.

Sindromul Gougerot — Sjögren

Sindromul Gougerot — Sjögren (sin. : sindrom Sjögren, sindrom Gougerot — Howers — Sjögren) este o exocrinopatie autoimună caracterizată prin keratinoconjunctivită uscată, xerostomie. Poate fi primitiv sau secundar atunci când se însoțește de o altă boală autoimună bine definită care este de obicei poliartirta reumatoidă sau lupusul eritematos diseminat.

Sindromul afectează cu precădere femeile (90%) între 40—60 ani.

Etiopatogenia sindromului este necunoscută, se cunoaște doar că leziunile sunt induse de depozitele de complexe imune și infiltrate limfocitare în glandele cu secreție externă. Prezența halotipului HLA B_8, DR_3 pledează în favoarea unui teren genetic particular.

Sindromul, afecțiune generală prin afectarea mai multor organe, constituie un model de autoimunitate aflat la granița sindromului limfoproliferativ.

Tabloul clinic. În practică întâlnim mai frecvent forma primitivă „sindrom sicca" (keratoconjunctivită uscată și xerostomie) și mai rar forma secundară.

Atingerea oculară se caracterizează prin lipsa secreției lacrimale, senzație de corp străin, uscăciunea ochilor, uneori dureri oculare și congestie conjuctivală.

Xerostomia determină senzație de uscăciune a gurii și buzelor, arsuri bucale, apariția de fisuri dureroase la nivelul comisurii bucale și a limbii.

Manifestările articulare în forma primitivă, prezente în 70% din cazuri, sunt fie sub formă de poliartralgii inflamatorii distale fără semne obiective, fie poliartrite distale neerozive când diagnosticul diferențial este dificil de făcut cu PR mai ales că serologia reumatică poate fi pozitivă în aceste circumstanțe. Excepțional a fost observată evoluția sindromului Gougerot-Sjögren primitiv spre PR autentică.

În forma secundară, când „sindromul sicca" se asociază cu PR manifestările articulare vor fi cele ale unei poliartrite reumatoide.

Manifestările respiratorii sunt destul de frecvente : uscăciunea mucoasei nazale, bronșită uscată, pneumonie interstițială limfocitară, pseudo-limfom sau chiar limfom.

Afectarea organelor digestive se manifestă prin disfagie cu xerostomie, gastrită atrofică, hepatită cronică, ciroză biliară.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările renale mai frecvent întâlnite sunt : acidoza tubulară, nefropatie interstițială, nefrocalcinoză, diabet insipid nefrogen.

Tegumentele bolnavului sunt uscate, pot apare ulcerații, purpură (de tip Waldenström), fenomene Raynaud.

Modificări biochimice. Factorul reumatoid este în mod obișnuit prezent (între 55—75% din cazuri) ; VSH este crescută ; anticorpii anti-nucleari sunt adesea prezenți, anticorpii anti-ADN sunt însă mai puțin frecvenți. Bolnavii prezintă anemie feriprivă, leucopenie cu eozinofilie, hipergammaglobulinemie (IgG, IgM).

Examenul radiologic nu prezintă modificări semnificative în forma primitivă.

Diagnosticul formei primitive se impune în prezența : xerostomiei (obiectivată cu ajutorul sialografiei, sialometriei, scintigrafiei și histopatologiei salivare), a keratoconjunctivitei uscate (evidențiată prin testul Schirmer) și a hipertrofiei parotidelor.

Diagnosticul diferențial se va face cu afecțiuni oftalmologice și stomatologice, limfoame maligne, PR clasică.

Forme secundare. Poliartrita reumatoidă care se însoțește de atingere lacrimală și/sau salivară nu diferă cu nimic de poliartrita fără sindrom Sjögren. Cercetările arată că 4—5% din bolnavii cu sindrom Sjögren prezintă și *boala lupică.*

Sindromul Sjögren se mai poate asocia cu : *sclerodermia, poliarterita nodoasă, polimiozita.*

Tratamentul local va consta în folosirea lacrimilor artificiale pentru xeroftalmie. Combaterea xerostomiei este foarte dificilă, se recomandă bomboane acidulate fără zahăr, gumă de mestecat, glicerină, antifungice (candidoza fiind frecventă), igienă atentă a cavității bucale.

Tratamentul general nu este necesar în formele pure oculosalivare. S-au încercat antipaludicele de sinteză, corticoizi, imunosupresoare : ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina și mai recent ciclosporina cu rezultate neconcludente.

REUMATISMUL DEGENERATIV

Veceslav Carasevici
Corina Nacu

ARTROZELE (GENERALIĂȚI)

Artrozele (sin. : reumatism cronic degenerativ, osteoartroză, osteoartrită hipertrofică etc.), sunt suferințe cronice articulare, determinate de deteriorarea degenerativă a cartilajului, deficit de reparație, remodelarea osului subcondral la care se asociază o reacție sinovială secundară.

Ele survin cu prioritate după 50 ani, caracterizându-se prin dureri, tulburări funcționale și deformări articulare fiind mai frecvente la sexul feminin la care predomină localizarea interfalangiană, trapezometacarpiană și genunchi.

Etiopatogenie. Din punct de vedere etiologic artrozele pot fi primitive (fără o cauză evidentă) și secundară. Deși mai persistă părerea

Scanned with OKEN Scanner

că artrozele sunt o manifestare a procesului de îmbătrânire articulară, studii recente (Rutishauser și Veraguth, Lagier etc. cit. de Deninschi) bazate pe observații clinice și cercetări macro-, microscopice și biochimice ale cartilajului, osului și sinovialei diferențiază procesul artrozic de cel senescent, ultimul fiind caracterizat prin absența fenomenelor regenerative și a dezechilibrului articular (modificări obligatorii în artroze) (tabel 8.11).

Tabel 8.11

Criterii diferențiale între senescență și artroză

Modificări articulare	Senescență	Artroză
Manifestări clinice	Nu are manifestări clinice proprii, poate exista o jenă funcțională moderată, capricioasă, sau poate să nu existe nici o simptomatologie	Durere, jenă funcțională care se agravează progresiv
Cartilaj : leziuni macroscopice	Leziunile sunt aceleași ca în artroză	Gălbui, sec, fără luciu, cu eroziuni, ulcerații care denudează osul
Cartilaj : leziuni microscopice	Diminuarea numărului de condrocite, progresiunea zonei calcifiate a cartilajului	Demascarea fibrelor colagene, proliferarea condrocitelor
Cartilaj : leziuni biochimice	Fără modificări biochimice, concentrația de condroitin-sulfat, hexozamină și Keratan-sulfat rămâne aproape constantă	Scăderea conținutului de condroitin-sulfat, conținutul în colagen normal
	Atrofie osoasă, osteoporoză, mici neregularități ale marginilor articulare corespunzător modelajului osos senil descris de Veraguth, diferite structural de osteofitoză	Osteoscleroză în zonele de sprijin, osteofitoză marginală importantă
Sinoviala	Normală sau cu fibroză discretă	Normală sau sinovită cronică nespecifică
Frecvența apariției	Apare frecvent după 30 ani și chiar mai înainte, incidența crescând cu vârsta	Mai rar ca maladie cu manifestări clinice, deși incidența ei crește și ea cu vârsta

Cartilajul articular este un țesut de origine conjunctivă, format dintr-o matrice extracelulară abundentă (95%) în care se găsesc nuclee de celule cartilaginoase, condrocite (5%). Matricea este un gel de proteoglicani foarte hidrofil (apa constituie 75—80% din greutatea cartilajului articular adult) cuprins în ochiurile unei rețele de fibre de colagen de tip II.

Proteoglicanii sunt molecule formate din proteine purtătoare pe care vin să se prindă moleculele de glicozaminoglicani (lanțuri lungi dizaharidice ce con-

Scanned with OKEN Scanner

droitin şi keratan sulfaţi). Aceşti proteoglicani monomeri se leagă pe un lanţ lung de acid hialuronic pentru a forma polimeri cu greutate moleculară mare. Glicozaminoglicanii au sarcini electrice negative prin ionii lor de sulfat şi carboxil care pot astfel capta ionii de Ca^{++} şi Na^{+} puternic hidrofili. Această hidrofilie determină elasticitatea şi capacitatea de amortizare a cartilajului. Când cartilajul este comprimat moleculele de apă din proteoglicani sunt eliberate şi invers. Condrocitele asigură sinteza şi degradarea tuturor componentelor cartilajului articular asigurând echilibrul homeostatic metabolic dinamic al acestuia. Reînoirea este foarte lentă în condiţii normale: durează aproximativ un an pentru proteoglicani, iar pentru colagen durata ar fi de 300 ani.

Deşi considerate mult timp ca puţin active, condrocitele au capacitate metabolică foarte bogată, ce se manifestă mai ales în condiţii patologice. În ultimul timp condrocitului i se acordă rol important în etiopatogenia artrozei, fiind denumit „condrocit activat" (în analogie cu limfocitul activat din PR), activarea ce se produce ca răspuns la semnale locale sau umorale. Mecanismul intim al acestei activări metabolice mediate de citokine (interleukina —1), nu este bine cunoscut. Condrocitul activat produce şi eliberează: enzime lizozomale mai ales metaloproteaze (colagenază, galatinază, stromelizină), interleukina —1 şi serin-proteaze care sunt implicate în degradarea proteoglicanilor şi colagenului. Fragmente din cartilaj ajung în lichidul sinovial determinând inflamaţia membranei sinoviale, mai puţin intensă ca în PR dar cu aceleaşi consecinţe: acumulare de macrofage, sinoviocite, fibroblaşti care vor secreta radicali liberi, prostaglandine E2, interleziuni biochimice antrenează alterarea funcţiilor biomecanice ale cartilajului. degradează proteoglicanii) care vor accentua distrugerea cartilajului. Modificarea cartilajului artrozic constă în: hiperhidratare ce se însoţeşte de dezorganizarea structurii fibrelor de colagen, diminuarea concentraţiei în proteoglicani. Aceste leziuni biochimice antrenează alterarea funcţiilor biomecanice ale cartilajului.

Hiperpresiunea este un factor important în degenerescenţa cartilaginoasă. Ea se poate exercita pe un cartilaj normal (în displazii de şold, genunchi instabil, obezitate) generând artroza „mecanică". Presiunea normală exercitată pe un cartilaj mai puţin rezistent, fragilizat (condrocalcinoză, osteonecroză epifizară, artrite) poate genera artroza „structurală". Uneori artroza poate fi rezultatul asocierii ambelor mecanisme.

Oricare ar fi cauza, artroza evoluează în patru etape:

— Modificări ale „micromediului înconjurător" a condrocitului care antrenează amplificarea procesului de sinteză a elementelor matricei extracelulare pentru repararea fisurilor.

— Modificarea osului subcondral: are loc o osteogeneză reacţională tradusă prin creşterea sintezei de osteoblaşti şi diminuarea elasticităţii osului.

— Formarea de osteofite periferice articulare ca rezultat al tentativei de reparaţie a cartilajului şi osului subcondral cu os neoformat acoperit de cartilaj sau fibrocartilaj.

Produşii de degradare a cartilajului articular ajunşi în cavitatea articulară sunt fagocitaţi de sinovială provocând reacţie inflamatorie.

— Modificări ale presiunii osoase trabeculare cu formare de chişti în osul trabecular subiacent.

Structurile articulare şi periarticulare: capsulă, tendoane, ligamente, os suferă şi ele modificări.

Evoluţia acestor etape este variabilă ca timp: poate fi de câteva luni în „artrozele rapid-distructive" sau foarte lentă (zeci de ani).

Scanned with OKEN Scanner

Localizat mai frecvent la articulații importante (coxofemurale, genunchi, coloana lombară) procesul artrozic mai poate afecta articulațiile interfalangiene distale (noduli Heberden) și proximale (Bouchard), trapezometacarpiene (rizartroza policeului), metatarsofalangiene și cele ale coloanei cervico-dorsale. Deși poliartrozele nu sunt rare, predomină localizările mono- sau pauciarticulare.

Aspecte clinice. Artrozele debutează insidios la persoane cu stare generală bună, adesea hiperponderali, afectând de regulă la început o singură articulație.

Simptomatologia este diminuată de durere cu caracter mecanic la care se asociază impotența funcțională discretă la început accentuată pe parcurs fără a ajunge la anchiloză (complicație caracteristică artritelor). Caracterul mecanic al durerii constă în apariția și accentuarea durerilor la mobilizarea articulației suferinde cu atenuarea sau dispariția acestui simptom în repaus.

Impotența funcțională, în general moderată (cu excepția coxartrozei), determinată la început de contractura musculară reflexă, se poate accentua prin incongruența suprafețelor articulare, prezența de corpi străini intraarticulari, modificarea fibroasă a capsulului articulare sau de prezența osteofitelor.

Examenul clinic evidențiază apariția durerilor la presiune pe inserția ligamentelor și a interliniului articular, cracmente determinate de neregularitatea suprafețelor articulare, creșterea în volum a articulației prin hipertrofie epifizară, tumefacția părților moi sau mai rar reacție exsudativă intraarticulară.

Examene de laborator. VSH, fibrinogenul, numărul de leucocite, electroforeza, ASLO, latex sunt în general normale.

Examenul radiologic confirmă diagnosticul prin evidențierea leziunilor osteocartilaginoase : îngustarea spațiului articular, osteoscleroză subcondrală în zonele de sprijin, osteoporoză cu geode subcondrale și osteofitoză marginală („ciocuri").

Tomodensitometria este utilă pentru precizarea unui viciu arhitectural la șold sau genunchi putându-se măsura și anteversia colului femural sau unghiurile femuropatelare. Poate fi asociată în cazuri particulare cu artrografia realizând artroscannerul.

Scintigrafia osoasă este rezervată diagnosticului precoce al artrozei.

IRM este utilă pentru precizarea răsunetului artrozei cervicale și lombare asupra stării canalului medular.

Diagnosticul se bazează pe examen clinic (caracterul și sediul durerii, tulburările funcționale și cracmentele articulare), examenul radiologic, absența semnelor inflamatorii și starea generală nemodificată.

Diagnosticul diferențial se va face cu : artrite inflamatorii, bursite, tendinite, artropatii nervoase, metabolice, algodistrofii.

Evoluția lent progresivă a artrozelor poate fi întreruptă fie de perioade evolutive cu accentuarea durerii și impotenței funcționale, fie de perioade de remisiune spontană sau postterapeutică.

Prognosticul este în general favorabil cu excepția artrozelor coxofemurale, unde bilateralizarea suferinței reprezintă o gravă amenințare.

Tratamentul artrozelor este complex : igieno-dietetic, medicamentos, fizical și ortopedico-chirurgical vizând ameliorarea confortului și calității vieții bolnavului artrozic.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul igieno-dietetic încearcă să evite surmenajul cartilajului artrozic care este mult mai fragil și mai sensibil la încălcări și traumatisme decât cel sănătos.

Repausul articular este un element esențial al tratamentului în timpul puseelor dureroase : pentru membrele superioare se va folosi o eșarfă, iar pentru membrele inferioare cârjele.

În afara puseelor inflamatorii și dureroase se va recomanda :

— activitatea fizică moderată și adaptată deficitului funcțional care permite întreținerea amplitudinii articulare și troficității musculare evitându-se ortostatismul prelungit pentru suferințele membrilor inferioare și mișcările de mare amplitudine pentru cele superioare (tenis, golf) ;

— scăderea ponderală la pacienții cu obezitate și artroză la membrele inferioare.

Tratamentul medicamentos. Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt foarte eficace în combaterea durerii artrozice în special în puseele de acutizare când este o netă inflamație a sinovialei. Jugulând inflamația sinovialei AINS protejează indirect cartilajul de episoade de „condroliză rapidă" observate uneori în timpul acestor pusee inflamatorii.

Ținând cont de contraindicații se vor folosi : Indometacin, Brufen, Diclofenac, Fenilbutazonă, Perclusone (Clofezone), Piroxicam. Antialgicele se vor folosi în afara puseelor evolutive sau atunci când sunt contraindicate AINS.

Puncția articulară este indicată în epanșamente articulare, ușurând durerea. Infiltrațiile intraarticulare cu corticoizi (Hidrocortizon, Diprophos) pot fi precedate de puncție evacuatorie (în epanșamente).

Pe lângă acțiunea antiinflamatoare majoră, corticoizii intraarticulari ar avea și efect direct asupra cartilajului (demonstrat doar experimental) : în doză mică inhibă condroliza, pe când în doză mare blochează condroformarea. Infiltrațiile intraarticulare vor fi în număr de maximum 2—3 pe an. Lavajul articular este indicat în artroze cu corpi străini multipli sau când se asociază cu condrocalcinoza. Corpii străini și cristalele intraarticulare întrețin inflamația sinovială și deci condroliza.

Protecția cartilajului articular (tratament etiologic de fond) constă în ameliorarea troficității tisulare cu extracte de cartilaj și măduvă : Rumalon, Arumalon, Rubapharm (cu rezultate favorabile 70%) sau/și prin administrarea intraarticulară a Arteparonului (sulfat de polizaharide și acid uronic) sau a Trasylolului (inhibitor al kininelor și proteinazelor). De asemenea se pot administra preparate de iod și sulf (Iozinol, Soiodin, Odinart), extracte tisulare și estrogeni (Estradiol).

Tratamentul recuperator trebuie să fie progresiv, indolor, prudent și prelungit. Se va urmări păstrarea mobilității articulare, prevenirea atrofiilor musculare și a pozițiilor vicioase. Hidrokinetoterapia în asociere cu electroterapie și masaj vor contribui atât la păstrarea mobilității articulare, cât și la combaterea sau recuperarea hipotrofiilor musculare. Curele balneare cu ape sărate (Sovata, Ocna Sibiului), termale (Felix, 1 Mai), sărate iodurate (Bazna, Govora), sulfuroase (Herculane, Nicolina — Iași, Pucioasa) și cu nămol (Techirghiol, Amara) fac parte din acest tratament complex recuperator al reumatismului degenerativ.

Relativ rar, ținând cont de riscul apariției efectelor secundare, se utilizează röntgenterapia, mai ales în formele rezistente la alte tratamente.

Tratamentul chirurgical-ortopedic este de real folos atât pentru corecția precoce a tulburărilor de statică (displazie de șold, gen var sau valg) prin

Scanned with OKEN Scanner

osteotomii, cât și pentru îndepărtarea sechelelor generate de procesul artrozic (protezare).

Tratamentul preventiv al artrozei constă atât în depistarea factorilor de risc cu îndepărtarea sau corectarea lor cât și în diagnosticarea precoce a artrozei pentru a acționa asupra factorilor agravanți prin scădere ponderală în obezitate sau corecția chirurgicală în dezaxările membrelor inferioare.

COXARTROZA

Artroza coxofemurală (sin. : artrita cronică a șoldului, malum coxae senilae) este una din cele mai importante localizări articulare a procesului degenerativ atât prin gravitate cât și prin frecvență, constituind 90% din totalul suferințelor șoldului după 50 ani.

Etiopatogenie. Aproape jumătate din coxartroze (45 %) apar fără o cauză evidentă (forme primitive), restul de 55% fiind secundare malformațiilor congenitale, traumatismelor, artritelor și necrozelor aseptice (fig. 8.8.).

Ca și în alte artroze, cartilajul este sediul unor modificări distructive sau proliferative, caracteristice procesului degenerativ.

Rolul factorului mecanic în geneza și evoluția coxartrozelor a fost demonstrat și de Nuc și Pauwels. Cercetările lor arată că balansul din timpul mersului face să cadă pe suprafața portantă a capului femural (16 cm^2) o greutate de 4 ori mai mare decât greutatea corpului (280 kg la o greutate standard de 70 kg). În malformații congenitale cu scurtarea pârghiei trohanter — cap această presiune poate crește mai mult, depășind de 7 ori greutatea corporală.

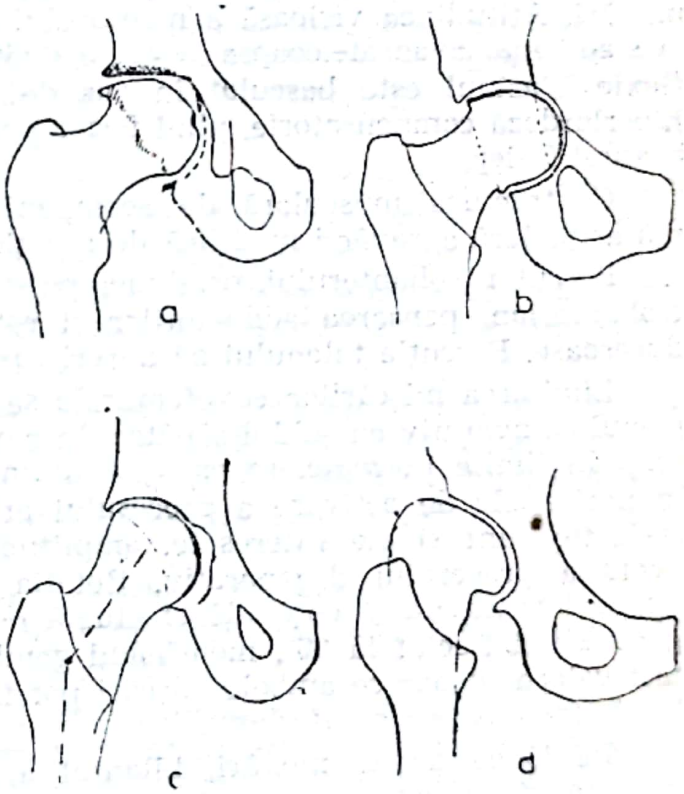


Fig. 8.8. Coxartroze : aspecte radiologice și etiologice : a — coxartroza incipientă ; b — coxartroza pe protruzie acetabulară ; c — coxartroza pe coxa valga ; d — coxartroza pe displozie subluxantă (J. Chabat).

Dacă se suprapun și modificări de sfericitate a capului femural sau a cotilului, se reduce și mai mult suprafața portantă, cartilajul articular putând fi supus unei presiuni de 225 kg/cm^2.

Aspecte clinice. Debutul coxartrozei este insidios. Simptomul inițial și dominant este durerea cu caracter mecanic, ce apare și se accentuează în mers și dispare în repaus. Frecvent primele mișcări după repaus pre-

Scanned with OKEN Scanner

lungit se fac cu dificultate din cauza durerilor, care dispar după câțiva pași („rodaj dureros"). Sediul durerii poate fi inghinal, cu iradiere pe fața anterioară a coapsei sau trohanterian cu iradiere pe fața posterioară. În ambele situații confuzia cu lombosciatica este posibilă. Mai rar, coxartroza se poate manifesta numai prin dureri la distanță, gonalgie (10% din cazuri).

Durerea se intensifică în mișcare mai ales la urcatul și coborâtul scărilor, la mers pe teren accidentat, sau după un efort mai prelungit (activitatea zilnică) și este calmată în repaus. Deși considerată „mecanică" durerea nu se calmează la toți bolnavii în repaus, la unii continuă și în cursul nopții nu numai la schimbarea în pat ci chiar și în repaus complet.

Cu timpul durerea se însoțește de limitarea mișcărilor coxofemurale mers șchiopătat, bolnavul se ajută de baston evitând să se sprijine complet pe membrul inferior bolnav. Mersul șchiopătat dă impresia că bolnavul salută la fiecare pas.

Examenul obiectiv. Petru a surprinde modificările de atitudine și gradul de limitare a mișcărilor coapsei bolnavul (cât mai sumar îmbrăcat) va fi examinat în picioare, culcat, în mers sau executând unele mișcări. Atitudinea vicioasă a membrului inferior este întâlnită frecvent în stadii mai avansate,coapsa este în deducție, rotație externă și ușoară flexie. Bazinul este basculat în sus de partea afectată cu scolioză și hiperlordoză compensatorie, pliul fesier poate fi șters prin hipotrofia mijlociului fesier.

Contractura musculară de acompaniament accentuează dezadaptarea articulară agravând modificările funcționale.

Percuția trohanterului, presiunea pe stinghie, palparea șanțului retrotrohanterian, pensarea adductorilor și rotația internă a piciorului sunt dureroase. Percuția talonului dă dureri coxofemurale.

Limitarea mișcărilor coxofemurale se apreciază mai exact prin examenul comparativ cu șoldul sănătos. În coxartroze flexia se menține mult timp în limite normale, extensia fiind interesată mai precoce mai ales în perioadele de activare a procesului artrozic. Mișcările de aducție și abducție sunt și ele interesate, amplitudinea lor diminuînd paralel cu evoluția procesului degenerativ. Rotația externă și internă a capului femural în cavitatea cotiloidă efectuată pe bolnav în decubit ventral cu genunchiul flectat la 90°, menținând gamba în poziție verticală, este un test valoros deoarece ambele mișcări pot fi dureroase și limitate încă din fazele incipiente ale suferinței.

Pe lângă aceste mișcări, bilanțul articulațiilor coxofemurale mai cuprinde încă câteva semne cu reală importanță semiologică : „semnul pantofului" (pantoful se îmbracă posterior) și dificultatea de a sta în poziția „picior peste picior".

O altă testare a articulațiilor coxofemurale este descrisă de Petrik. Aceasta se execută pe bolnav în decubit dorsal, membrul inferior suferind fiind flectat din genunchi cu maleola externă sprijinită pe rotula piciorului sănătos, se încearcă mișcarea de a apropia fața externă a genunchiului de planul patului. Durerea sau limitarea mișcării este un semn de suferință coxofemurală.

Examen radiologic. Modificările radiologice constau în : pensarea interliniului articular, mai frecvent polar superior cu subluxație supero-

Scanned with OKEN Scanner

externă a capului femural ; proliferări osteofitice localizate la nivelul bordurii cotilului, a joncțiunii dintre capul și colul femural sau la nivelul fosetei ligamentului rotund (în formele uzante osteofitele lipsesc sau sunt mici) ; condensare osoasă cu osteoscleroză pe locul de exercitare a presiunii (frecvent în zona superoexternă a cotilului) și alterări geodice localizate în zona de sprijin a capului și cotilului (coxartroza este cea mai geodică artroză), putând comunica uneori cu cavitatea articulară. Capul femural poate apare turtit în sens axial (tampon de vagon) sau vertical, iar acoperișul cotiloidian poate căpăta oblicitate excesivă orientată în sus și în afară mai mult de 12° (fig. 8.9).

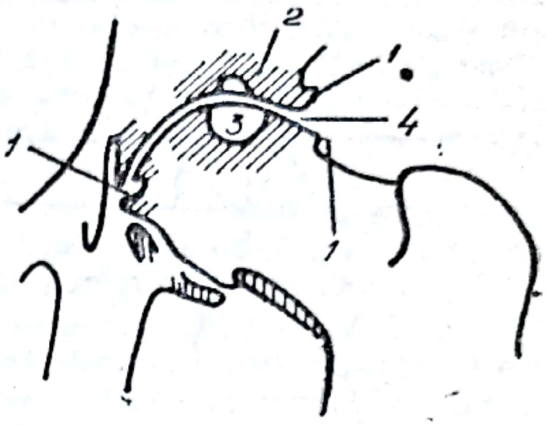


Fig. 8.9. Reprezentare schematică a semnelor radiologice din coxartroză : 1 — osteofitoză ; 2 — condensări osoase ; 3 — chisturi ; 4 — îngustarea spațiului articular (Al. Duțu).

Având în vedere importanța examenului radiografic pentru stabilirea diagnosticului și stadiului evolutiv al coxartrozei se impune ca în afară de radiografia de față a bazinului (în ortostatism) cu membrele inferioare în rotație internă de 20° să se mai facă încă două expuneri :

— radiografie de „fals profil" pentru bazin (profil în ortostatism cu rotație înapoi de 25° a hemibazinului de partea opusă filmului) făcând posibilă evidențierea unor modificări ale interliniului articular în regiunea anteroexternă, permițând în același timp aprecierea unei eventuale insuficiențe a acoperișului cotiloidian sau poziție de retroversie sau hiperanteversie a colului femural ;

— radiografie după tehnica Dunlap (decubit dorsal, coapsele în abducție de 30°, genunchi în flexie), orientând raza centrală perpendicular pe capul femural de partea hiperanteversiei pentru a realiza o măsurătoare precisă (unghiul format între axa colului femural și planul axei bicondiliene).

În situații deosebite, pentru clarificarea diagnosticului se va recurge la radiografii cu centrări speciale, tomografii, radiografii mărite, artrografii cu substanță de constrast sau artroscopii.

Testele de laborator nu sunt modificate semnificativ. VSH este normală sau ușor crescută. Creșterea mai accentuată a VSH pune sub semn de întrebare diagnosticul de coxartroză, nefiind exclusă coxita cu evoluție lentă.

Forme clinice. Din punct de vedere etiologic se diferențiază două forme : *forma primitivă* (45%), frecvent polară superioară (70%), ce apare după 40 ani și se caracterizează prin evoluție algică severă cu tendință la tulburări funcționale și *forma secundară*, care se dezvoltă cu prioritate pe subluxații și displazii congenitale.

Dacă diagnosticul coxartrozelor subluxante este relativ simplu, displazia congenitală necesită măsurători exacte (cu coxometrul Lequesne) pentru evidențierea : insuficienței cotiloidiene determinate de orientarea oblic în sus și în afară a cotilului cu unghi mai mare de 12°, acoperirii

Scanned with OKEN Scanner

insuficiente a capului femural (sub 20°, normal 20—25°) și modificării poziției colului femural în coxa valga cu unghiul cervico-diafizar mai mare de 140° (normal 137—140°) (fig. 8.10).

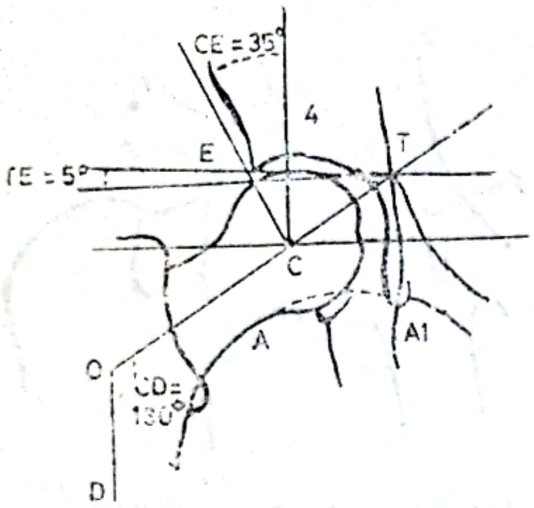


Fig. 8. 10. Coxometrie normată : COD = unghiul cervicadiafizor (130°) ; ECY = unghiul de acoperire a capului (>25°) ; XTE = unghiul de oblicitate a acoperișului (<10°) ; AA1 = arcul cervicoobturator — neîntrerupt (S. de Sèze).

Tot din grupul formelor secundare se mai diferențiază și cele care au drept cauză :

— protruzie acetabulară
— malformație câștigată (coxa plana, coxa vara, maladia Morquio)
— osteonecroză aseptică a capului femural
— coxita
— maladia Paget
— traumatismele.

Pe lângă formele clinice etiologice mai putem diferenția formele topografice, evolutive și simptomatice.

Din punct de vedere topografic se pot diferenția formele polare superioare și interne.

Evolutiv se pot diferenția formele rapid evolutive sau distructive caracterizate prin leziuni litice ale extremităților osoase. Aceste forme de coxartroze au un caracter particular asemănător coxitelor reumatismale pe care unii autori le denumesc necrozante. Lequesne le caracterizează ca forme „distructive" iar Coste preferă termenul de „uzante".

Formele simptomatice. Louyot a deferențiat o formă clinică caracterizată prin remaniere geodică a cotilului în zona de hiperpresiune ce corespunde părții superoexterne a acoperișului cotiloidian. Această formă clinică denumită *„cotiloidită reumatismală primitivă"* sau *„cotil geodic"* se diagnostichează radiologic în baza imaginii pseudocavitare, polilobate, de formă triunghiulară circumscrisă printr-o zonă densă, localizată la marginea sprâncenei cotiloidiene.

Diagnosticul pozitiv al coxartrozelor se sprijină pe anamneză, examenul obiectiv și radiologic. Durerea în mers, limitarea mișcărilor coxofemurale (în special extensia și rotația coapsei) alături de modificările radiologice caracteristice, stabilesc diagnosticul care se va completa cu referiri etiologice necesare conduitei terapeutice.

Diagnosticul diferențial se face cu nevralgia de crural și sciatic, cu periartrita coxofemurală, coxita reumatismală, osteonecroza capului femural, artropatia tabetică și pagetică, artritele infecțioase (stafilococ, gonococ și bacil Koch).

Evoluția coxartrozelor este lent progresivă. Durerea și impotența funcțională se accentuează treptat, perimetrul de mers diminuă, apar atitudini vicioase, bolnavul putând ajunge în 10—15 ani la invalidități importante. Deși mișcările sunt din ce în ce mai puțin ample, anchiloza osoasă nu apare niciodată. Bilateralizarea suferinței duce la infirmitate.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul coxartrozelor este complex : igieno-dietetic, medicamentos, ortopedico-chirurgical și fizical.

— *Repausul* se face pe pat semitare în decubit dorsal cu membrele inferioare în extensie, ușoară abducție și rotație internă. Tendința la flexie a șoldului va fi combătută prin aplicarea de săculeți cu nisip pe genunchi sau repaus în decubit ventral (30 minute), repetat de 2—3 ori/zi. Bolnavul va evita ortostatismul prelungit sau parcurgerea unor distanțe mari, mai ales pe teren accidentat. Folosirea bastonului de partea sănătoasă diminuă solicitarea articulației artrozate, iar utilizarea bicicletei pe lângă descărcarea ponderală contribuie la menținerea maselor musculare și mobilității articulare.

— *Chimioterapia* constă în administrarea de antiinflamatorii (Aspirină, Indocid, Diclofenac, Piroxicam etc.) miorelaxante (Clorzoxazon, Mydocalm), extracte de măduvă și cartilaj și corticoterapie locală.

— *Tratamentul cu factori fizici* contribuie la recuperarea bolnavilor. Pe lângă ape minerale, nămoluri, curent electric, masaj, gimnastică medicală vom recurge la hidrokinetoterapie în bazin în condiții de descărcare articulară punând accentul în special pe înot.

— *Tratamentul chirurgical* va putea fi administrat precoce cu scop preventiv pentru corecția malformațiilor congenitale sau tardiv, în cazuri avansate fie cu scop paleativ pentru combaterea durerilor, fie pentru restaurarea funcției articulare.

GONARTROZA

Artroza de genunchi reprezintă una dintre cele mai frecvente localizări ale reumatismului degenerativ, predomină la femei obeze peste 50 ani putând determina invalidități importante cu consecințe socio-economice.

Artroza femurotibială este mai puțin frecventă decât artroza femuropatelară ,însă mult mai invalidantă. În practică se întâlnește destul de des asocierea ambelor forme.

Etiologie. Pe lângă așa-numitele forme *primitive*, gonartrozele pot fi și secundare tulburărilor de statică : genu varum și genu valgum. De remarcat că din punct de vedere funcțional genu varum este mai greu tolerat decât genu valgum, iar artroza femurotibială internă este mult mai frecventă ca cea externă. Afectarea compartimentului intern al genunchiului apare în jurul vârstei de 50—65 ani, iar a celui extern după 65 ani, aproape în exclusivitate la femei.

Artrozele femurotibiale pot fi secundare și unor : traumatisme, boli generale (displazii osoase, maladii metabolice, dezordini endocrine, maladia Gaucher, hemoglobinopatii), depuneri calcice (condrocalcinoza, artropatia prin hidroxiapatită), necroze aseptice, artrite inflamatorii sau septice, guta, boala Paget.

Factorii favorizanți ai artrozei femurotibiale sunt :

— obezitatea (favorizează artroza femurotibială internă) :

Scanned with OKEN Scanner

— efortul fizic (simptomatologia apare de regulă după vârsta de 30 ani) ;

— activitate sportivă excesivă (cu eforturi și traumatisme) ;

— rasa (este mai frecventă la femei de rasă neagră indiferent de factorul ponderal) ;

— anomalii structurale ale cartilajului legate de vârstă.

Pe lângă obezitate care este un factor predispozant recunoscut (45—55% din persoane cu gonartroză „primitivă" sunt supraponderale) se atribuie rol important microtraumatismelor repetate (profesionale) și încălțămintei cu toc înalt care menține genunchiul în flexum. De remarcat că aproximativ 30% din bolnavi au și manifestări de insuficiență venoasă la membrele inferioare.

Simptomatic perioada preclinică se caracterizează prin sensibilitate articulară la efort, oboseală și variații meteorologice fără modificări anatomopatologice sau radiologice caracteristice, iar *perioada clinică* prin manifestări caracteristice proceselor artrozice : durere de tip mecanic (apare la primele mișcări, se atenuează paralel cu „încălzirea" și reapare la efort prelungit) ; redoare articulară cu limitarea mișcărilor ; cracmente la care se asociază uneori instabilitate articulară și atrofii musculare. Palparea genunchiului, în special pe locul inserției tendonului labei de gâscă este foarte dureroasă.

Important de reținut că debutul gonartrozei este frecvent femuropatelar, putând rămâne mult timp asimptomatic. În stadii avansate poate apare deficitul motor secundar limitării mișcărilor de flexie și extensie.

În *gonartrozele evoluate* articulația apare mărită de volum, cantitatea de lichid articular crește, apar chisturi sinovale în spațiul popliteu (chist Baker). Examenul clinic va fi completat prin căutarea șocului rotulian și a semnului rindelei, evidențiat prin mobilizarea rotulei pe trohleea femurală.

Uneori mărirea de volum a genunchiului este determinată de prezența unor depozite grăsoase, voluminoase dispuse perpendicular care dau genunchiului aspect de treflă, „lipartroza Françon și Weissenbach".

Testele biologice sunt neconcludente. VSH poate fi ușor crescută în perioadele de reactivare inflamatorie.

Puncția articulară evidențiază un lichid galben-palid, steril, fără microcristali (care vor fi căutați sistematic), vâscos, sărac în celule (600—700/mmc), cu predominanța limfocitelor și monocitelor, cu pH normal (7,3—7,6) ca și concentrația în glucoză și proteine.

Leziunile anatomopatologice interesează cartilajul care se subțiază, devine rugos, de culoare gălbui-palidă. Apar eroziuni urmate de ulcerații care dezgolesc osul subcondral. În zonele supuse unor presiuni mai mari apare osteosleroza și osteofitoza. Aceste modificări pot fi însoțite și de inflamația sinovialei.

Examenul radiologic. Se vor face în mod obligator următoarele radiografii : de față pentru a evidenția pensarea femurotibială ; de profil (ambii genunchi) pentru evidențierea eventualei necroze a condilului intern ; incidența axială pentru defileu femuropatelar ; la 30° flexie pentru evidențierea malpozițiilor rotuliene și 60° flexie pentru evidențierea eventualei displazii. Aceste examene vor fi completate de teleradiografie (pangonograma) pentru stabilirea originii dezaxărilor frontale (tibiale sau femurale).

Scanned with OKEN Scanner

În formele evoluate sunt prezente modificări caracteristice : pensarea articulară, efilarea spinelor tibiale, osteoporoză, osteoscleroză subcondrală și osteofitoză marginală femuro-tibială, condensarea suprafețelor articulare femuropatelare și osteofitoza marginală rotuliană. (fig. 8.11).

Artroscopia evidențiază leziunile cartilaginoase și eventualele anomalii sinoviale (biopsie), ligamentare sau meniscale, confirmând diagnosticul în cazuri incerte.

Scintigrafia, utilizată în ultimul timp, permite eliminarea diagnosticului de algodistrofie sau necroză aseptică (în stadii incipiente).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date clinice și radiologice : durerea de tip mecanic, prezența crepitațiilor și a semnului rindelei ca și aspectul radiologic caracteristic.

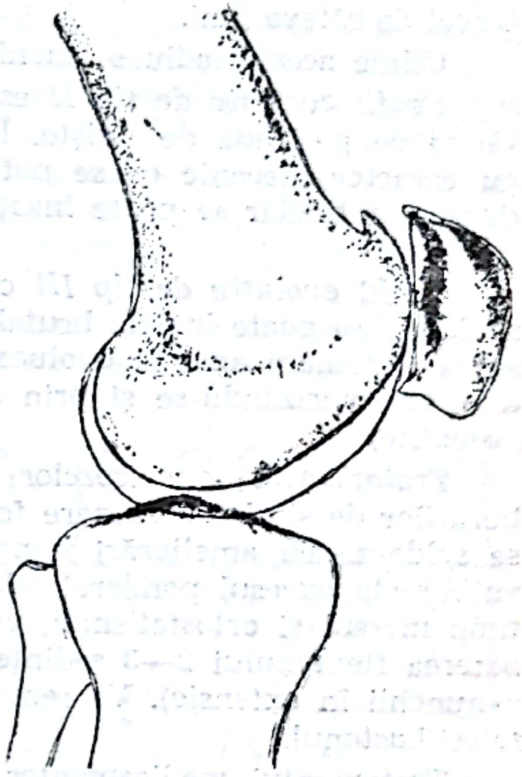


Fig. 8. 11. Gonartroza incipientă. Osteofitoză marginală a traheei femurale și polară superioară și inferioară a rotulei (S. de Sèze).

Potrivit criteriilor propuse de American College of Rheumatology în 1990 diagnosticul de gonartroză va fi confirmat atunci când gonalgia se va asocia cu minimum trei din următoarele criterii pur clinice : vârsta peste 50 ani, redoare matinală sub 30 minute, cracmente la mișcări active, dureri la presiune pe extremitățile osoase juxtaarticulare, hipertrofie osoasă juxtaarticulară și absența căldurii locale.

Prin urmare diagnosticul de artroză, așa cum este definit de aceste criterii va putea fi fixat relativ tardiv, ori experiența clinică a demonstrat că diagnosticarea precoce a bolii condiționează viitorul funcțional al articulației, motiv pentru care tratamentul trebuie formulat chiar la declanșarea primelor dureri înaintea apariției altor modificări clinice sau radiologice. Ne vom orienta după caracterul mecanic al durerii și examenul lichidului articular. Simptomele clasice (durere mecanică, pensare articulară, osteofitoză și/sau condensare subcondrală) fiind prezente în formele evoluate, pentru fixarea diagnosticului precoce. Amor a propus elemente noi care permit recunoașterea debutului bolii : durerea mecanică a articulației și/sau prezența unui epanșament de tip mecanic ;< 1000 elemente/mmc și < 50% polinucleare) la care se asociază : a — pensare articulară (chiar minimă) sau b — radiografie normală, dar cu evidențiere prin artroscopie de eroziuni de formă ovalară ale cartilajului, sau c — radiografie și scintografie osoasă normală la o persoană peste 50 ani.

Diagnosticul diferențial se va face cu coxartroza de debut manifestată prin gonalgie, artrită de genunchi din poliartrită sau spondilită,, hidartroza intermitentă, sindromul Pellegrini — Stieda, leziuni meniscale, artropatii nervoase, metabolice, din boli ale sângelui, cruralgii, osteonecroze izolate ale condilului femural intern, algodistrofie loco-regională și condrocalcinoza.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția gonartrozelor se poate urmări atât în baza unor criterii clinice cât și radiologice de lungă durată care vor contura trei profile evolutive.

Profil evolutiv de tip I ce se caracterizează prin leziuni cartilaginoase lente, progresive care însă nu apar pe radiografiile făcute la interval de câteva luni.

Clinic acest stadiu se manifestă prin redoare și durere moderată.

Profil evolutiv de tip II este dominat de pusee de condroliză întretăiate de perioade de liniște. În puseu bolnavul are dureri importante cu caracter mecanic ce se pot asocia cu epanșament articular. Puseul dureros articular se poate însoți de pensare radiologică a spațiului articular.

Profil evolutiv de tip III corespunde unei etape distructive cu ritm rapid, ce se poate instala brutal. Modificările radiologice, în special pensarea articulară apar și evoluează rapid accentuându-se de la o lună la alta, caracterizându-se și prin absența modificărilor osoase constructive (osteofite).

Tratamentul gonartrozelor început în faza precoce, în absența tulburărilor de statică (dezaxare femurotibială) și a dezechilibrului rotulian, se soldează cu ameliorări importante. Bolnavul va menaja genunchiul, va corecta excesul ponderal (element major de prognostic), va limita în timp mersul și ortostatismul, va face zilnic pentru prevenirea sau combaterea flexumului 2—3 ședințe a 15—30 minute de decubit ventral (cu genunchii în extensie). Va renunța la încălțăminte cu tocuri înalte și va folosi bastonul.

Tratamentul medicamentos constă în administrarea de AINS, antialgice, infiltrații peri-sau intraarticulare cu corticoizi și uneori lavaj articular urmat de sinoviorteză (în epanșamente cronice rebele). În ultimii ani s-a impus un tratament „antiartrozic" mai specific cu condroprotectoare preparate pe bază de glucozaminoglicani (Rumalon, Arumalon) care dau ameliorări importante (uneori cu recul până la 5 ani).

Tratamentul recuperator va urmări fortificarea cvadricepsului prin mișcări contrariate, iar corijarea flexumului prin posturi adecvate.

Frecvent, cu rezultate bune, se recurge la balneofiziocrenoterapie.

Uneori este necesar tratamentul chirurgical care, în principal, are două obiective : osteotomie de reaxare femurotibială sau proteze cu glisare uni —, bi — sau tricompartimentală. Infecția și dislocarea protezelor sunt complicații redutabile.

Artrozele membrului superior

Artroza umărului (omartroza) afecțiune relativ rară, poate apare secundar micro- și macrotraumatismelor, malformațiilor sau necrozei aseptice a capului humeral.

Tabloul clinic este dominat de durere și redoare articulară. Poate fi diferențiat de umărul dureros simplu prin prezența radiologică a osteofitozei polare inferioare, asociate în formele evoluate cu pensarea spațiului articular.

Artroza acromioclaviculară, caracterizată radiologic prin osteofitoză, iar clinic prin durere, este relativ frecvent una din cauzele umărului dureros de care poate fi diferențiată radiologic.

Scanned with OKEN Scanner

Artroza cotului, la fel de rară ca și omartroza, este secundară micro- și macrotraumatismelor, frecvent profesionale (la mântuitorii ciocanelor pneumatice). Clinic se caracterizează prin durere, limitarea mișcărilor și hipotrofie musculară (în formele avansate).

Artroza cotului, la fel ca și cea a umărului sau acromioclaviculară, beneficiază de tratamentul general al artrozelor: antiinflamatoare și antialgice, infiltrații locale cu preparate cortizonice asociate cu fiziokinetoterapie. Uneori este necesară röntgenterapia antiinflamatoare și mult mai rar tratament chirurgical.

Artroza interfalangiană distală (nodozități Heberden) se caracterizează prin prezența de noduli duri dispuși pe fața postero-laterală a articulațiilor respective care pot fi în poziție de ușoară flexie cu axul falangei distale deviat lateral.

Suferință frecventă la femei după 60 ani, având adesea caracter ereditar (Stecher), se caracterizează radiologic prin semne clasice de artroză (osteofitoză, osteoporoză și pensarea interliniului articular) (fig. 8.12), iar clinic prin dureri și parestezii accentuate periodic prin manifestări de tip inflamator.

Artroza interfalangiană proximală (nodozități Bouchard), mult mai rară ca artroza interfalangiană distală, se caracterizează prin prezența unor tumefieri pe fața dorsală a articulațiilor și formațiuni nodulare indolore sau moderat dureroase însoțite de limitarea mișcărilor. Modificările radiologice, similare cu cele localizate la articulațiile distale, sunt mai puțin evidente.

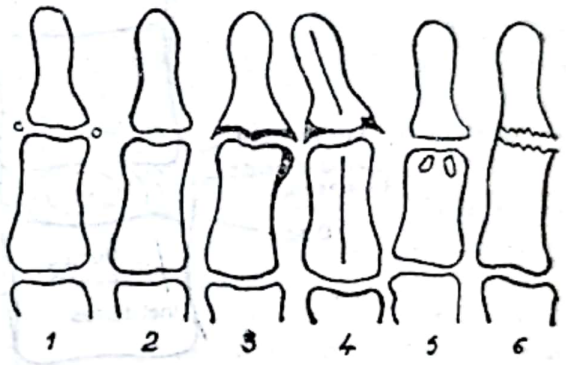


Fig. 8.12. Reprezentare schematică a modificărilor radiologice din artrozele digitale: 1 — Mici osteofite paraarticulare; 2 — Îngustarea liniei articulare; 3 — Scleroză subcondrală și osteofitoză exuberantă; 4 — Deviația falangei distale; 5 — Chisturi epifizare; 6 — Artroza distructivă (Al. Duțu).

Artroza trapezometacarpiană (rizartroza policelui), frecventă la femei după 50 ani, apare fără o cauză aparentă însoțind adesea nodozitățile Heberden. Suferința se caracterizează prin modificări radiologice de tip artrozic (îngustarea interliniului trapezometacarpian, condensare subcondrală cu decalcifierea trapezului și a primului metacarpian), policele uneori încurbat („în C") sau în poziție de zig-zag (în „Z"), poate fi dureros mai ales la articulația proximală unde se instalează uneori și limitarea mișcărilor.

Artroza erozivă a degetelor atinge femeile între 30—50 ani Se localizează la nivelul articulațiilor interfalangiene proximale sau/și distale, adesea simetric. Durerea este mai acută, puseele inflamatorii atingând una sau mai multe articulații. Uneori la nivelul articulațiilor interfalangiene distale se pot dezvolta chiști mucoizi. În unul sau câțiva ani de evoluție articulațiile devin indolore, cu jenă funcțională prin limitarea mișcărilor. Radiografiile obiectivează pensări articulare, în ultimul stadiu dispariția interliniului, geode subcondrale, osteofite (responsabile de aspectul nodular al artrozei) și o dezaxare a articulației.

Tratamentul artrozelor mâinii va fi cel al artrozelor în general. Se administrează la nevoie antialgice și antiinflamatorii asociate cu fizioterapie.

Scanned with OKEN Scanner

SPONDILOZELE (GENERALITĂȚI)

Spondiloza (sin. : artroza intervertebrală, spondilartroza) reprezintă localizarea procesului degenerativ la nivelul discului, articulațiilor interapofizare posterioare la care se asociază osteoscleroza platourilor vertebrale și osteofitoza reacțională. După segmentul afectat deosebim : spondiloza cervicală (cervicartroza), dorsală (dorsartroza) și lombară (lombartroza).

Deteriorarea discului intervertebral, discartroza, este foarte frecventă. Schmorl apreciază că după 50 de ani 93% bărbați și 84% femei prezintă modificări ale discului intervertebral care constau în alterarea nucleului pulpos și a inelului fibros.

Date anatomice

Din punct de vedere anatomic joncțiunea dintre două vertebre (fig. 8.13). este formată din : articulația intervertebrală anterioară sau meniscosomatică

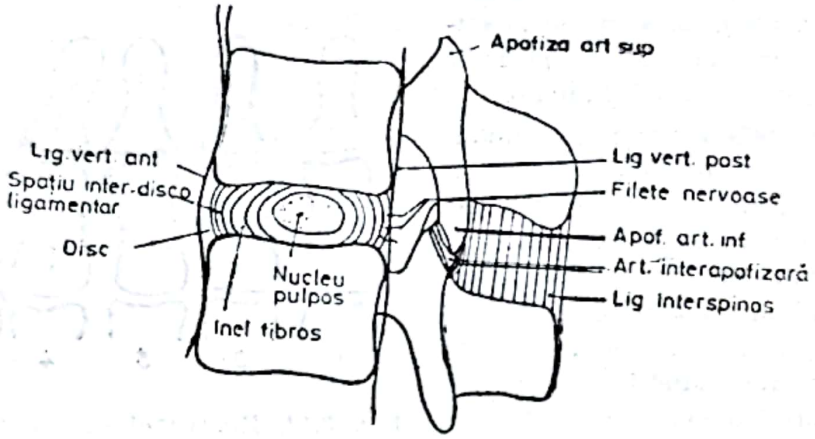


Fig. 8.13. Modul de unire a vertebrelor. Discul intervertebral, alcătuit din lamele fibroase ce înconjoară nucleul fibros, este organul principal de unire a vertebrelor. Ligamentul vertebral anterior tapițează coloana vertebrală anterior și lateral ; el se inseră pe partea mijlocie a corpurilor vertebrale și trece ca o punte peste disc, formând un spațiu virtual inter-discoligamentar. Ligamentul vertebral posterior se inseră pe disc și aderă puțin de partea mijlocie a corpului vertebral. Arcurile posterioare sunt unite prin articulații interapofizare (articulații diartrodiale) a căror capsulă este dublată anterior și prelungită înăuntru prin ligamentele galbene și prin ligamentul interspinos (S. de Sèze).

căreia îi corespunde discul intervertebral, articulația interapofizară posterioară și sistemul ligamentar.

Discul intervertebral este alcătuit din mai multe formațiuni anatomice.

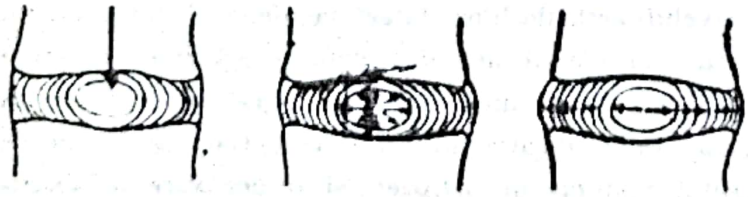


Fig. 8.14. Nucleul pulpos repartizează uniform la periferia sa presiunea la care este supus : această presiune ajunge și la inelul fibros care o amortizează prin elasticitatea sa (S. de Sèze).

Nucleul pulpos, de formă sferică, are consistență gelatinoasă și derivă din coarda dorsală. Joacă rol de amortizor hidraulic și rulment. Nucleul menține distanța dintre corpii vertebrali (fig. 8.14).

Scanned with OKEN Scanner

Testul fibroconjunctiv ce înconjoară nucleul pulpos şi îl separă de inelul fibros este format din fibre ce se inseră pe cartilajul supra şi subiacent şi pe inelul fibros.

Inelul fibros este alcătuit din lamele concentrice, fibroase, prinse de platoul vertebral pe care-l pătrund. Ancorarea este atât de puternică încât tentativa de a separa vertebra de inelul fibros duce la desprinderea unei porţiuni din lama osoasă subcondrală pe care se inseră. Anterior şi lateral în zona periferică, inelul fibros se inseră pe listelul marginal.

Listelul marginal corespunde părţii antero-laterale a corpului vertebral. Are formă de potcoavă cu deschidere posterioară. La copii până la vârsta de 8 ani are structură cartilaginoasă. Ulterior se osifică treptat, iar la vârsta de 15—20 ani listelul marginal are structură osoasă şi este sudat complet de corpul vertebral.

Platoul vertebral se sprijină pe lama osoasă şi este mărginit de listelul marginal. Placa cartilaginoasă hialină care formează platoul vertebral ca şi lama osoasă subcondrală are orificii ce permit comunicarea lojei discale cu spongioasa corpului vertebral.

— *Articulaţiile interapofizare posterioare* sunt alcătuite din două feţete articulare căptuşite cu cartilaj, au o dublă capsulă şi sinovială. Expansiunile laterale ale ligamentului galben întăresc capsula articulară. Apofizele articulare contribuie la fixarea vertebrei superioare la cea inferioară permiţând alunecarea anterioară a vertebrei inferioare.

— *Sistemul ligamentelor* sau aparatul fibros perisomatic solidarizează corpii vertebrali. Este alcătuit din: ligamentul vertebral anterior, ligamentul vertebral posterior, ligamentele galbene şi ligamentul interspinos.

Ligamentul vertebral anterior aderă la faţa anterioară şi laterală a corpilor vertebrali pe toată înălţimea lor până în vecinătatea listelului marginal. Nu aderă de inelul fibros şi de listelul marginal. Astfel, între ligamentul vertebral anterior pe de o parte, discul vertebral şi marginea platourilor vertebrale pe de altă parte, se crează o zonă celulo-adipoasă numită inter-disco-ligamentară, locul de formare a osteofitelor.

Ligamentul vertebral posterior. bine individualizat pe linia mediană şi cu mici expansiuni laterale, aderă de disc şi de marginile corpilor vertebrali supra şi subiacenţi.

Ligamentele galbene solidarizează între ele lamele vertebrelor adiacente şi întăresc faţa anterioară a capsulei articulare interapofizare.

Ligamentul interspinos uneşte apofizele spinoase vertebrale.

Procesul degenerativ poate afecta separat fie articulaţia intervertebrală (meniscosomatică), fie articulaţiile interapofizare, fie ambele articulaţii. De asemenea în situaţii speciale pot apare procese degenerative interspinoase.

Patogenie

Discartroza sau artroza meniscosomatică este foarte frecventă. Este vorba despre degenerarea discului intervertebral cu apariţia *osteosclerozei platourilor* vertebrale şi *osteofitelor marginale*. Procesul degenerativ afectează iniţial discul mov pentru care artroza meniscosomatică este denumită în mod curent discartroză.

Schmorl şi Lacapère au studiat degenerarea discului intervertebral (fig. 8.15). Ei acordă importanţă deosebită alterării nucleului pulpos care deshidratându-se se turteşte, îşi pierde calităţile sale de amortizor nerepartizând egal presiunea ce o suportă. Turtirea şi lăţirea

Scanned with OKEN Scanner

nucleului exercită o presiune excentrică asupra fibrelor conjunctive perinucleare care se transmite și lamelor inelului fibros. Diminuarea înălțimii discului slăbește starea de tensiune normală a lamelor inelului fibros permițând arcuirea lor cu convexitatea în afară, ducând la formarea unui burelet ce proemină dincolo de limitele discului intervertebral. Acest burelet împinge ligamentul intervertebral înve-

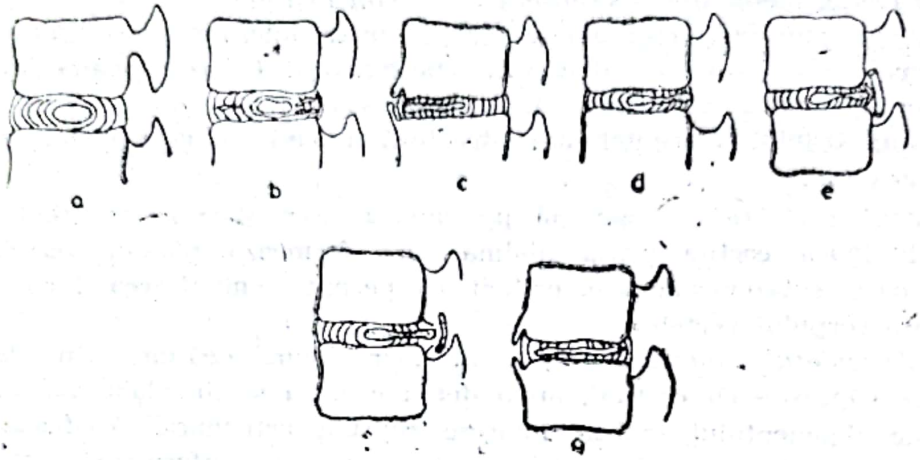


Fig. 8.15. Reprezentarea schematică a deteriorărilor discale și consecințe : a — discul normal ; b — discul deteriorat, turtirea nucleului pulpos, fisuri în inelul fibros ; c — hernie nucleară anterioară care a dus la formarea unui osteofit anterior ; d — hernie nucleară posterioară ce intră în contact cu partea posterioară a nucleului fibros (mecanismul lombagiilor) ; e — hernia nucleară posterioară determină o proeminență posterioară ce irită o rădăcină nervoasă (mecanismul sciaticii vertebrale comune) ; f — hernie vertebrală posterioară ce rupe partea posterioară a inelului fibros și ligamentul vertebral posterior (hernie exteriorizată) ; g — infiltrarea difuză a substanței nucleare în fisurile inelului fibros (mecanismul insuficienței discale dureroase) (S. de Sèze).

cinat, iritând țesutul celular subligamentar. În acest fel, la câțiva milimetri deasupra listelului marginal ia naștere osteofitul, formațiune osoasă ce progresează în spațiul inter-disco-ligamentar, mulează forma lui arcuită îmbrăcând radiologic formă de „cioc de papagal" (fig. 8.16).

Uneori apar concomitent două osteofite, sus și jos, ce progresează unul spre celălat, dar care de cele mai multe ori nu fuzionează între ele. Când fuzionează, alcătuiesc o punte osoasă ce unește cei doi corpi vertebrali. Osteofitoza predomină pe porțiunea antero-laterală a vertebrei unde spațiul interdiscoligamentar este mai mare și este mai redusă, ca frecvență și dimensiuni, către posterior datorită faptului că ligamentul intervertebral posterior se prinde chiar de marginea corpului vertebral și nu la distanță ca ligamentul intervertebral anterior.

Artroza intrapofizară, relativ frecvent întâlnită după vârsta de 40 ani, se caracterizează prin leziuni anatomice comune tuturor articulațiilor prevăzute cu cartilaj și sinovială și anume :

— alterarea erozivă sau ulcerativă a cartilajului ;
— osteoscleroză subcondrală și excrescențe osteofitice ;
— hiperplazia și inflamația sinovială.

Scanned with OKEN Scanner

Artroza interapofizară se poate asocia cu fenomene degenerative ale discului situat la același nivel.

Când artroza interapofizară este localizată la un segment supus la presiune mai mare, așa cum se întâmplă în zona lombară inferioară, poate avea loc alunecarea anterioară a vertebrei supraiacente.

Artroza intervertebrală poate apare timpuriu, în jurul vârstei de 30—40 de ani. Frecvența crește odată cu vârsta. Practic după vârsta de 60 de ani aproape toți oamenii sunt purtători de leziuni artrozice intervertebrale, care mai adesea evoluează asimptomatic. Durerea se manifestă odată cu afectarea structurilor sensibile din vecinătate ; ligamentele perivertebrale și aparatul capsulosinovial al articulației posterioare (inervate senzitiv).

Simptomatologie

Discartroza în stadiul incipient este mută. Durerea va apare când substanța nucleară migrată spre periferie va pune sub tensiune lamelele periferice ale inelului și ligamentele perivertebrale. Ulterior se pot asocia și reacții inflamatorii ligamentare.

Osteofitul nu provoacă dureri. El poate fi descoperit întâmplător pe radiografii ale coloanei vertebrale la persoane peste 50 de ani.

Artroza interapofizară posterioară devine dureroasă nu în același timp cu instalarea leziunilor degenerative ale cartilajului sau apariția osteofitelor, ci odată cu inflamația ce poate să apară la nivelul membranei sinoviale și a aparatului capsulo-ligamentar bogat inervat senzitiv.

Artroza intervertebrală, adesea se poate asocia și cu dureri iradiate cu topografie radiculară caracteristică nevralgiei sciatice, cervicobrahiale etc.

Durerea în artroza interspinoasă este dată de contactul între apofize, la care se asociază fenomene inflamatorii localizate la nivelul ligamentului interspinos.

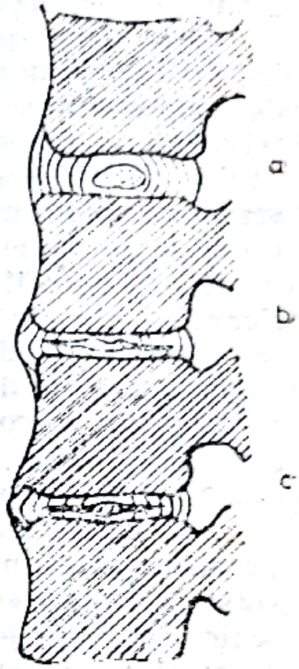


Fig. 8.16. Geneza osteofitozei anterolaterale în discartroze. Sus, disc normal cu spațiul interdiscoligamentar. La mijloc, discul cu deteriorări structurale este turtit, masa nucleului pulpos se insinuează în fantele nucleului fibros, în special anterior : hernie nucleară anterioară sau anterolaterală care branșează în spațiul interdiscoligamentar. Deasupra și dedesubtul discului alterat s-au dezvoltat în spațiul interdiscoligamentar osteofite cu aspect de cioc (S. de Sèze).

Deoarece artroza interspinoasă ce apare în hiperlordoze se asociază frecvent cu artroza vertebrală posterioară, discartroză și osteoporoză, este greu să apreciem rolul fiecăruia în determinarea rahialgiilor.

Artroza intervertebrală, după cum am văzut, poate avea caracter asimptomatic ani de zile. Când se manifestă, simptomul principal și adesea unic este durerea rahidiană de intensitate medie, accentuată prin mișcare, diminuând sau dispărând în decubit pe plan orizontal.

Acest fond dureros odată instalat poate să se exacerbeze în pusee declanșate de surmenaj funcțional.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul radiologic va pune în evidență în artroza intervertebrală anterioară următoarele modificări :

Îngustarea discului care poate fi uneori pensat total. Această modificare a înălțimii este secundară suferinței nucleului pulpos care deshidratat și degenerat se turtește.

Osteofitoza peridiscală este localizată frecvent în regiunea antero-laterală a discului intervertebral și mai rar posterior. Spre deosebire de sindesmofite, ciocurile osteofitice nasc pe marginea corpului vertebral la câțiva milimetri deasupra listerului marginal. În afara osteofitului cu profil clasic bine cunoscut de „cioc de papagal", se pot observa pe marginea anterioară a celor două platouri vertebrale adiacente niște proeminențe osteofitice cu aspect de „buze" (lipping).

Dacă osteofitoza antero-laterală este foarte frecventă, cea posterioară este foarte rară.

Adesea în discartroză examenul radiologic pune în evidență întărirea desenului marginal vertebral, imagine etichetată în mod curent „osteoscleroză marginală". Deși există, osteoscleroza marginală este relativ rară. Această imagine este dată mai frecvent de coleretul osteofitic marginal ce înconjoară platoul vertebral (Seidman).

Artroza intervertebrală posterioară sau interapofizară determină pensarea interliniului articular datorită degenerării cartilajului, osteocondensare subcondrală și osteofitoză periarticulară. Gradul pensării articulare este greu de apreciat datorită variațiilor anatomice pe care le prezintă această articulație la diferite nivele.

Mai rar în discartroza lombară superioară pe radiografie de profil se poate vedea un „retrolistezis" (deplasare către posterior a vertebrei subiacente), care poate fi dat și de artroza interapofizară (spondilolistezis de origine articulară).

Contactul celor două apofize spinoase duce la apariția unei neoarticulații prin modelaj reciproc, însoțită de osteocondensarea fațetelor de contact și osteofitoză locală (sindrom Baastrup).

Examenele de laborator nu prezintă modificări semnificative, uneori se depistează tulburări ale metabolismului lipidic. Viteza de sedimentare rămâne de obicei în limite normale.

Evoluția procesului degenerativ este progresivă, leziunile artrozice odată instalate sunt definitive. Simptomatologia clinică variază foarte mult fiind strâns legată de apariția inflamației la nivelul structurilor sensibile, ceea ce explică evoluția capricioasă a artrozelor.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe examenul clinic ce trebuie confirmat însă obligator de cel radiologic.

Diagnosticul diferențial se va face cu : spondilita anchilopoetică, spondilodiscite infecțioase, tumori vertebrale primitive sau secundare, localizări vertebrale ale unor boli de sistem.

Artroza vertebrală comună va fi diferențiată și de alte două afecțiuni vertebrale degenerative :

— *Hiperostoza vertebrală anchilozantă* (hiperostoza esențială difuză, spondiloza hiperostozantă sau boala Forestier — Rothes — Querrol) caracterizată radiologic prin :

— culeu hiperostozic pe fața anterolaterală (dreaptă) a rahisului interesând cel puțin patru corpi vertebrali învecinați în segmentele cervical și dorsal și discontinuu lombar unde poate lua aspectul de flacără de lumânare sau clește de homar ;

Scanned with OKEN Scanner

— păstrarea relativă a înălțimii discului intervertebral în zonele lezate și absența semnelor radiologice de discopatie degenerativă (geode, scleroză marginală a corpilor vertebrali);

— sacroiliace fără modificări.

Clinic redoarea rahisului este importantă (manevra Schober în segmentul lombar este negativă) și mai frecventă decât durerea.

Uneori afectarea vertebrală se însoțește de hiperostoza inserțiilor ligamentare și tendinoase extrarahidiene: creasta iliacă, tuberozitatea ischiatică, trohanter, calcaneu, șold (coxartroză hipertrofică), de osificări ligamentare și tendinoase determinând sindromul de hiperostoză esențială difuză.

Biologic: VSH este în general în limite normale, dar prezența hiperglicemiei este frecventă.

În patogenia bolii este discutat rolul unei perturbări a metabolismului vitaminei A, având ca rezultat o hipervitaminoză A.

— *Cifoza senilă Schmorl* ce atinge în special coloana dorsală la vârstnici. Este o ciroză înaltă cu rază mică de curbură, tradusă radiologic prin: osteoporoză vertebrală cu tasarea părții anterioare a corpilor vertebrali și pensare discală anterioară. După câțiva ani se produce o anchiloză osoasă a corpilor vertebrali în 1/3 anterioară, pe când 2/3 posterioare a discurilor și vertebrelor rămân intacte.

Tratament. În linii mari se practică tratament postural, balneofizical și cultură fizică medicală în asociere cu chimioterapie antiinflamatorie și antialgică.

Toate aceste măsuri terapeutice sunt prezentate detailat la capitolele ce tratează separat artroza localizată la diversele segmente ale coloanei.

SPONDILOZA LOMBARĂ (LOMBARTROZA)

Suferințele degenerative ale segmentului lombar cuprind atât deteriorările discului intervertebral cât și artroza interapofizară. Deși aceste manifestări pot fi întâlnite izolat, adeseori ele se asociază.

Deteriorarea structurală a discului se manifestă fie prin dureri localizate (lumbago), fie prin dureri iradiate (lombosciatice). Mai rar poate genera nevralgii de crural sau compresii ale cozii de cal.

Lumbago acut apare cu precădere între 30 și 60 ani. Sub 20 de ani și peste vârsta de 60 ani se întâlnește mult mai rar.

Frecvent debutul este brusc, declanșat de ridicarea unui obiect greu, redresarea sau torsionarea trunchiului, tuse, strănut etc. Durerea este localizată la șarniera lombo-sacrată, putând iradia în fese, sacru sau zona ileolombară.

Ortostatismul, poziția șezândă, tusea accentuează durerea, iar poziția de decubit o atenuează. Adesea găsim atitudini antalgice cu modificări ale curburilor coloanei vertebrale în sens lateral sau antero-posterior, identice cu cele din sciatica vertebrală comună. Inflexiunea laterală poate fi încrucișată, cu înclinarea trunchiului de partea sănătoasă sau directă. Masa

Scanned with OKEN Scanner

musculară este puternic contractată. Orice tentativă de mobilizare sau presiune pe coloana lombară accentuează suferința.

Fiziopatologie. Durerea lombară este determinată de migrarea bruscă a nucleului sau mai frecvent a unui fragment nuclear într-o fisură posterioară sau posterolaerală a inelului fibros. Hernia nucleară posterioară irită structurile sensibile ale discului intervertebral : lamelele periferice ale inelului fibros și ligamentul longitudinal posterior. Această concepție fiziopatologică explică atât instalarea brutală a durerilor lombare ce survin la efort, cât și dispariția lor (eventualitate mai rară) la unele mișcări bruște sau manipulații vertebrale prin reducerea spontană a herniei nucleare.

Preexistența fisurilor discale posterioare sau postero-laterale facilitează angajarea substanței nucleare ceea ce ar explica frecvența mare a crizelor de lombago la unii bolnavi, crize ce ajung să apară uneori la simpla mișcare de redresare sau torsionare a trunchiului.

Evoluția imediată. Majoritatea crizelor de lumbago acut durează câteva zile (5—15 zile), perioadă în care durerile cedează treptat, contractura diminuă, iar curburile coloanei revin la normal. În unele cazuri însă durerea atenuată persistă săptămâni sau luni, îmbrăcând caracterul unei suferințe cronice.

Evoluția tardivă. De regulă crizele de lumbago acut sunt rare, recidivele putând apare la distanță de luni sau ani de zile. Unii bolnavi fac crize frecvente determinate de cauze variate, uneori de importanță minimă. La aceștia crește riscul instalării lombosciaticii vertebrale comune.

Examenul radiologic se face în picioare, cu membrele inferioare în extensie (poziție funcțională a rahisului lombar).

Radiografia de ansamblu se face postero-anterior, centrată pe L_2—L_3, imaginea obținută permițându-ne examenul ultimilor vertebre dorsale și a primelor lombare (D_8—L_4).

Examenul radiologic clasic antero-posterior cu centrare în regiunea ombilicală ne oferă informații asupra zonei lombare medii. Pentru a examina discurile inferioare suntem nevoiți să facem radiografii oblic-ascendente centrate pe L_4—L_5 sau L_5—S_1.

Modificările radiologice întâlnite frecvent sunt căscări sau pensări discale globale, posterioare sau laterale (sau posterioare și laterale). Ele au semnificația deteriorărilor structurale ale discului, de cele mai adeseori fiind vorba despre hernie nucleară posterioară sau postero-laterală.

De remarcat că aceste modificări sunt uneori „antalgice" determinate de poziția bolnavului. Pentru a diferenția pensarea sau căscarea antalgică de cea reală vom practica, ca și în lombosciatică, un studiu radiologic funcțional și discurilor intervertebrale care obiectivează tulburarea de comportament dinamic a discului bolnav. Pentru pensări sau căscări laterale bolnavul va fi radiografiat în timp ce se înclină mai întâi pe partea sănătoasă și apoi pe partea bolnavă, iar pentru pensări posterioare radiografia se face cu coloana în hiperextensie. Vom vedea pe radiografii că în timp ce discurile sănătoase se comportă normal, adică se pensează de partea înclinării, discul suferind nu se modifică sau din contra continuă să se caște când înclinarea este de partea bolnavă. Această căscare devine „electivă" și capătă o valoare diagnostică deosebit de importantă — semnul „căscării electiv provocate" descris de S. de Seze.

Barr a descris un grup de modificări radiologice („triada lui Barr") ce apar pe radiografia simplă. Ele sunt : scolioza, ștergerea lordozei și pensa-

Scanned with OKEN Scanner

rea discului intervertebral. Această „triadă" se întâlnește rar în forma ei completă, de obicei modificările apar izolate sau asociate câte două.

Pe lângă căscări sau pensări ale discurilor intervertebrale se mai pot evidenția radiologic : osteofitoză, lipping marginal și condensări ale platourilor vertebrale.

În 25% din cazuri semnele radiologice pot lipsi sau nu corespund nivelului suferinței stabilit clinic.

Modificările radiologice prezentate interesează aproape în exclusivitate șarniera lombosacrată (L_4—L_5 și L_5—S_1). De menționat că îngustarea discului L_5—S_1 este mai greu de apreciat deoarece în mod normal acest disc este mai îngust.

Deși modificările structurale ale discului intervertebral au ca expresie radiologică aspectele menționate mai sus amintim că uneori hernia nucleară poate fi localizată pe un disc radiologic normal.

Când durerile sunt situate lombar superior, iar modificările radiologice interesează discurile supraiacente șarnierei lombosacrate, lombalgia va fi atribuită suferinței discurilor L_2 — L_3 sau L_3 — L_4. Punerea în evidență a „căscării electiv provocate sau apariția ulterioară a nevralgiei de crural confirmă supoziția inițială.

Tratament. În primele zile se recomandă repaus la pat (de preferat în decubit dorsal pe pat semitare) asociat cu medicație antiinflamatorie, antialgică și decontracturantă. Paralel cu diminuarea durerilor se va introduce treptat terapia cu agenți fizici. În formele hiperalgice se poate asocia tratamentul local cu xilină și preparate cortizonice.

Când suferința este de lungă durată, depășind 2—3 săptămâni, vom introduce în plus tracțiunile sau manipulațiile vertebrale. Aplicarea intempestivă a acestui tratament, mai ales în formele hiperalgice, poate agrava lumbago sau să-l transforme în lombosciatică. Din acest motiv tracțiunile sau manipulațiile vertebrale se prescriu cu prudență, bineînțeles după verificarea radiologică a coloanei vertebrale.

Când terapia complexă nu dă rezultate definitive, adică dispariția totală a durerilor, se recomandă purtarea unui lombostat sau alt mijloc de contenție vertebrală.

Tratamentul preventiv constă în primul rând în evitarea factorilor determinanți, menajarea coloanei lombare și practicarea unei gimnastici medicale adecvate pentru întărirea și echilibrarea musculaturii lombo-abdominale și corijarea curburilor coloanei vertebrale.

Administrarea în scop preventiv a medicației antireumatismale este ineficientă. La fel manipulațiile sau elongațiile vertebrale nu și-au demonstrat utilitatea, din contra pot constitui un factor de risc în declanșarea unui lumbago sau a unei lombosciatici.

O indicație valoroasă în scop preventiv este tratamentul balnear.

— *Lumbago cronic prin insuficiență discală.* Apare ca urmare a alterării discurilor șarnierei lombosacrate. S. de Sèze denumește această stare „insuficiență discală dureroasă".

Suferința este frecventă între 30 și 60 de ani, se instalează în mod lent, putând fi precedată de repetate crize de lumbago acut declanșate de eforturi din ce în ce mai mici. Durerile lombare își pierd treptat din intensitate însă cresc în durată și ajung cu timpul să aibă caracter permanent.

Scanned with OKEN Scanner

Durerea din insuficiența discală poate fi explicată prin două mecanisme :

— *direct :* prin presiunea pe care o exercită nucleul degenerat, angajat într-o fantă posterioară sau postero-laterală a inelului fibros, asupra zonei algogene a discului, alcătuită din lamelele periferice posterioare ale inelului fibros și ligamentului longitudinal posterior ;

— *indirect :* degenerescența discală poate antrena consecințe biomecanice defavorabile la nivelul ligamentelor și articulațiilor apofizare posterioare bogat inervate de ramul posterior al nervului rahidian.

Lumbago cronic poate fi secundar intervențiilor chirurgicale pentru discopatii sau urmarea unei singure crize de lumbago acut sau sciatică. Sediul durerii este lombosacrat cu iradiere spre regiunea fesieră, sacroiliacă sau zona sacrată. Durerile sunt de intensitate moderată, apar sau se accentuează în poziții prelungite de ortostatism, așezat, anteflexie, decubit lateral sau ventral, schimbarea bruscă a unei poziții, eforturi fizice.

Eforturile fizice moderate, de scurtă durată, cum ar fi mersul pe distanță mică, duc uneori la calmarea durerii, la fel și poziția de decubit.

Redoarea dureroasă matinală se menține accentuată în primele ore ale zilei, apoi diminuă treptat sau dispare pentru a reapare spre seară.

Examenul clinic al coloanei vertebrale pune în evidență dureri la presiune pe apofizele spinoase ale vertebrelor L_4 și L_5 sau în zona interspinoasă L_4—L_5 și L_5—S_1. Mișcările coloanei vertebrale sunt în general libere. La redresarea coloanei vertebrale se remarcă o disarmonie, redresarea lombară se face mai târziu după segmentul dorsal. Hiperextensia coloanei este dureroasă.

Examenul radiologic evidențiază adesea pensări totale sau parțiale ale discurilor intervertebrale, condensări ale platourilor vertebrale, lipping marginal anterior sau osteofitoză. Aceste modificări sunt localizate mai frecvent la L_4—L_5 sau L_5—S_1 și mai rar la L_3—L_4.

De remarcat că uneori examenul radiologic poate fi normal sau din contra să prezinte modificări etajate.

Prezența unui punct dureros fix va preciza discul a cărui deteriorare a provocat lombalgia.

Evoluția insuficienței discale dureroase este continuă sau cu remisiuni de durată variabilă (săptămâni sau chiar ani). La majoritatea bolnavilor durează 5—10 ani, vindecarea survenind în jurul vârstei de 60 ani.

Tratamentul insuficienței discale dureroase constă în primul rând în menajarea segmentului lombar cu îndepărtarea cauzelor posibile ale crizelor. Uneori este necesară schimbarea profesiei.

Bolnavul va utiliza un pat semitare, va purta lombostat, va practica exerciții fizice pentru fortificarea musculaturii lombo-abdominale și redresarea curburilor anormale. În crize vom asocia chimioterapia decontracturantă, antiinflamatorie și antialgică. Sunt utile infiltrațiile locale cu xilină și derivați cortizonici.

Asocierea electro- și balneofizioterapiei este de mare folos. Termoterapia blândă de scurtă durată (infraroșii, parafină, nămol), asociată cu hidrokinetoterapie, masaj și gimnastică medicală va contribui la diminuarea durerilor, fortificarea musculaturii de susținere a coloanei și corectarea pozițiilor vicioase.

Scanned with OKEN Scanner

În cazuri excepționale se recurge la chiuretarea discului sau artrodeză lombosacrată.

— *Sindromul de coadă de cal.* Acest sindrom, rar întâlnit, este determinat de hernii lombare voluminoase mediane sau paramediane situate la unul din discurile coloanei lombare.

Mai frecvent la bărbați decât la femei sindromul poate apare după eforturi mari (ridicarea de greutăți), căderi sau simple redresări ale trunchiului.

Semnele de compresiune se instalează brusc, fiind însoțite adesea de dureri lombare cu iradiere în membrele inferioare.

Simptomele caracteristice sindromului sunt :

— dureri pe teritoriile rădăcinilor lombosacrate ;

— hipo- sau anestezie pe același teritoriu (dispusă metameric la membrele inferioare ; L_2—S_1 și în regiunea perineală S_1—Cc_1 unde îmbracă dispoziția „în șa") ;

— paralizie flască mai mult sau mai puțin evidentă a membrelor inferioare cu fenomene amiotrofice ;

— absența reflexelor achiliene sau/și a celor rotuliene ;

— tulburări sfincteriene.

Simptomatologia diferă în funcție de etajul interesat. În suferințele de L_4—L_5 reflexul rotulian nu este modificat, iar cvadricepsul rămâne indemn. În hernii de disc L_3—L_4 sau L_2—L_3 reflexul rotulian este abolit, forța cvadricepsului diminuă, apare durerea și anestezia crurală. În ambele situații însă sunt prezente anestezia perineală în șa și tulburări sfincteriene și genitale determinate de afectarea rădăcinilor sacrate.

Modificările neurologice sunt bilaterale, dar pot predomina de o parte. Durerile intense la început, diminuă treptat paralel cu agravarea deficitului senzitivo-motor. Deși evidentă, redoarea lombară nu este însoțită de atitudine antalgică.

Examenul radiologic confirmă deteriorarea discală și elimină alte cauze, cum ar fi : neoplasmul vertebral, tumora intrarahidiană, spondilodiscita etc.

LCR este clar, uneori ușor gălbui, sărac în celule cu creșterea cantității de albumină. Sacografia lipodolată arată oprirea totală sau parțială a substanței de contrast la nivelul unui disc lombar.

Tratamentul sindromului este chirurgical. Intervenția va fi cât mai precoce. Ea va consta în ablația herniei mediane sau paramediane. După intervenție, fenomenele neurologice se retrag treptat. Ultimele simptome care dispar total sau parțial sunt anestezia perineală și tulburările sfincteriene și genitale.

Intervenția tardivă duce la recuperarea lentă și incompletă.

Sindromul articular posterior sau sindromul de fațetă este determinat de suferința articulațiilor interapofizare posterioare. Frecvent la femei în jurul vârstei de 50—60 ani se caracterizează prin :

— dureri lombare de intensitate medie exacerbate în ortostatism, mers prelungit, poziție șezândă și calmate în decubit ;

— anteflexie vertebrală nedureroasă, extensie sau/și rotație dureroasă ;

— dureri iradiante spre regiunea fesieră sau pe teritoriul unei rădăcini lombare (frecvent L_5 sau S_1 și mai rar L_4 sau L_3) până la genunchi (sciatică amputată) ;

— absența modificărilor neurologice (senzitivo-motorii, reflexe) ;

Scanned with OKEN Scanner

— dureri locale și iradiate la presiunea paravertebrală (la 2 cm în afara liniei mediane pe bolnav în decubit ventral de-a curmezișul patului) ;

— examenul radiologic al articulațiilor poate fi normal (durerea fiind atribuită sinovitei, capsulitei sau entorsei locale) sau poate evidenția modificări artrozice ale articulațiilor interapofizare posterioare. Artroza interapofizară este localizată în regiunea lombară inferioară mai frecvent la nivelul L_4—L_5 și mai rar L_5—S_1, L_3—L_4 și L_2—L_3 fiind însoțită de hiperlordoză lombară cu suprasolicitarea arcurilor posterioare. Pe radiografia de profil se remarcă hipertrofia neregulată a masivului articular interapofizar, iar în incidență oblică se evidențiază îngustarea interliniului și hipertrofia osteofitică a apofizelor articulare. Pe radiografia lombară de față se vede atât condensarea și hipertrofia neregulată a masivului articular cât și neoarticulațiile articulo-lamelare și articulo-pediculo-transverse. Artroza interapofizară posterioară se poate însoți de spondilolistezis care interesează frecvent vertebra L_4 rar L_5 și în mod excepțional L_3.

Sindromul trofostatic de post menopauză. Frecvent la femei, apare în perioada de postmenopauză, în jurul vârstei de 60 ani. Se caracterizează prin dureri lombare localizate sau iradiate spre fese, pe sciatic sau coloană dorsală, accentuate prin efort sau ortostatism prelungit.

La examenul clinic se remarcă obezitate cu depozit adipos pe bazin și coapse ; modificarea staticii vertebrale cu hiperlordoză lombară ; prezența unui șanț vertical median profund mărginit de mușchii sacrolombari contractați de unde pleacă uneori pliuri orizontale ; hipotonia musculaturii abdominale cu proiectarea anterioară a abdomenului ; tulburări de statică (picior plat, gen valg sau var), varice. Hiperlordoza lombară este compensată adesea prin cifoză dorsală accentuată cu proiectarea anterioară a capului și gâtului. Accentuarea curburii lombare solicită articulațiile interapofizare și poate determina contact al apofizelor spinoase.

Deși mobilitatea coloanei este în general păstrată, sunt situații când hiperlordoza este fixă (hiperlordoza lombară fixă descrisă de Huc).

Examenul radiologic poate evidenția :

— hiperlordoză lombară sau angulația sacrată (sacru orizontalizat, unghiul lombosacrat normal este de 120°—160°) ;

— discurile intervertebrale lombare inferioare sunt adesea normale radiologic, pe când discurile intervertebrale lombare superioare sunt foarte frecvent modificate, ele fiind supuse unor forțe excesive prin creșterea oblicității lor în jos și înapoi ca rezultat al hiperlordozei având drept consecință retrolistezisul L_1 sau L_2, uneori retrolistezisuri multiple ;

— artroza interapofizară care predomină la șarniera lombosacrată L_4—L_5 mai rar L_5—S_1, fiind însoțită uneori de alunecarea înainte a vertebrei L_4 (anterolistezis) ;

— osteoporoză ce se poate însoți de tasări vertebrale ;

— contact între apofize spinoase, bine vizibil din profil, cu bandă de osteoscleroză la locul de contact (L_2—L_3 sau L_3—L_4) cu turtire și modelare reciprocă (neoartroza interspinoasă — sindrom Baastrup) (fig. 8.17).

Examenele de laborator nu evidențiază nici o anomalie biologică importantă. Viteza de sedimentare poate fi ușor crescută.

Tratamentul sindromului trofostatic constă în evitarea factorilor determinanți ai durerii (ortostatism prelungit, eforturi fizice) și în reeducarea gimnică a hiperlordozei lombare pentru întărirea musculaturii lombo-abdominale în măsura în care vârsta și starea pacientului o permite.

Infiltrațiile locale cu hidrocortizon și xilină (la nivelul articulațiilor interapofizare posterioare sau în zona de contact a apofizelor spinoase) contribuie la diminuarea fenomenelor algice la fel ca și balneofizioterapia. Regimul hipocaloric este obligator ca și tratamentul osteoporozei.

Scanned with OKEN Scanner

Lombalgia determinată de suferințe degenerative ale coloanei lombare trebuie diferențiată de :

— *Sindromul tenocelulofibromialgic Maigne* (sindromul șarnierei dorsolombare) caracterizat prin :

— dureri spontane și la presiune pe regiunea fesieră superioară și pe creasta iliacă, însoțite de infiltrat celulagic cu aceeași localizare evidențiat prin manevre de pensare-rulare ;

— dureri la palparea șarnierei dorsolombare paravertebral și la rotirea coloanei vertebrale ;

— lipsa modificărilor radiologice ;

— reproducerea durerilor prin infiltrații intraarticulare la nivelul interpofizarelor posterioare.

Sindromul șarnierei dorsolombare ca și sindromul de fațetă beneficiază de tratament local și general cu antiinflamatoare în asociere cu balneofizioterapie.

— *Tendinita ileolombară.* Este o entezopatie caracterizată prin dureri cu exacerbare nocturnă având caracter acut, subacut sau cronic, localizate pe creasta iliacă posterosuperioară.

Această lombalgie beneficiază de infiltrații locale cu preparate cortizonice asociate cu anestezice și tratament cu factori fizici localizat în zona ileolombară.

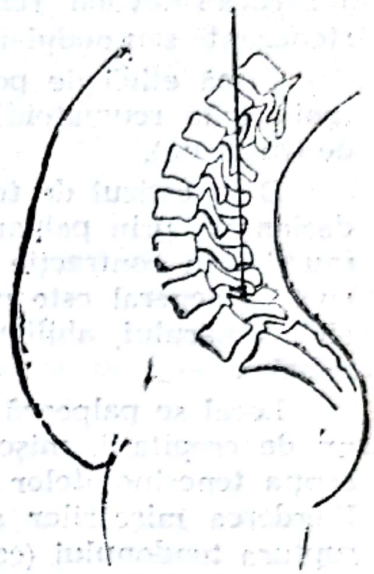


Fig. 8.17. Hiperlordoză cu artroză vertebrală posterioară.

REUMATISMUL ABARTICULAR

Veceslav Carasevici
Corina Nacu

Reumatismul abarticular este un sindrom dureros cu evoluție acută, subacută sau cronică, localizat la părțile moi ale articulațiilor (mușchi, tendoane, ligamente, burse) caracterizat prin hiperplazie inflamatorie a țesutului conjunctiv, edem, exsudat serofibrinos și proliferare fibroblastică, determinat de cauze traumatice, neurologice, metabolice, psihice etc.

Clasificarea românească (1963) a bolilor reumatismale reunește în grupul suferințelor abarticulare numeroase manifestări patologice cu caracter inflamator sau degenerativ : tendinite, tenosinovite, bursite, periartrite, fasciite, aponevrozite, mialgii, miozite, nevralgii, nevrite.

Tendinitopatiile sunt manifestări clinice relativ frecvente localizate la coloana vertebrală, membrele superioare și inferioare.

Ele pot fi clasificate în funcție de structura anatomică afectată :

Tenoperiostite (entezite sau entezopatii). Afectează regiunea osteoperiostală, putând fi împărțite în două mari grupe :

— entezopatii inflamatorii întâlnite în spondilartropatii seronegative și artropatii microcristaline (guta, condrocalcinoza) ;

— entezopatii degenerative determinate de microtraumatisme profesionale sau sportive.

Scanned with OKEN Scanner

Tenobursite. Procesul inflamator interesează bursa seroasă care separă tendonul de articulaţia asupra căreia acţionează.

Tenosinovite. Procesul inflamator se localizează dincolo de ieşirea din teaca sinovială. Tenosinovitele pot fi simple (crepitante sau exsudative), stenozante sau nodulare.

După etiologie pot fi infecţioase (bacilară, gonococică), inflamatorii (poliartrita reumatoidă), microcristaline şi microtraumatice (tenosinovita de Quervain).

Diagnosticul de tendinită se impune în situaţia în care durerea este declanşată prin palparea tendonului şi a zonei lui de inserţie periostală sau/şi prin contracţie contrariată a tendonului în cauză. Mobilitatea pasivă în general este nedureroasă, deşi în unele cazuri (tendinita rotatorilor umărului, ahiliană sau rotuliană) durerea poate apare şi la aceste mişcări.

Local se palpează uneori un nodul sau o zonă tumefiată însoţită sau nu de crepitaţii, mişcarea articulară rămânând de regulă liberă cu excepţia tenosinovitelor foarte dureroase care pot limita mişcările pasive. Pierderea mişcărilor active elective pentru un tendon pun în discuţie ruptura tendonului (complicaţie posibilă mai ales în tendinita rotatorilor umărului, ahiliană şi rotuliană).

EPICONDILITA

Manifestare dureroasă localizată pe faţa externă a cotului, la locul de inserţie a muşchilor epicondilieni, este determinată de inflamaţia periostală şi tendinoasă (tenoperiostită de inserţie).

Frecventă în jurul vârstei de 45 ani afectează în măsură egală ambele sexe, fiind determinată de micro- sau macrotraumatisme (frecventă la jucătorii de tenis — tenis elbow).

Clinic debutul este mai adesea progresiv, insidios şi mult mai rar poate fi brutal. Durerea provocată de gesturi uzuale, chiar minime diminuă sau dispare în repaus.

Palparea epicondilului, ca şi mişcările de prehensiune sau extensie a pumnului cu opozabilitate intensifică durerea ce iradiază pe faţa externă a antebraţului.

Diagnosticul diferenţial se face cu: nevralgia cervicobrahială C_5—C_6 (reflexul radio-cubital diminuat, Lasègue al braţului pozitiv), atropia radio-cubito-humerală (durere la palparea capului radial), compresiunea ramurei posterioare a nervului radial (dureri cu recrudescenţă nocturnă, uneori cu iradiere pe dosul mâinii), tendinita bicipitală (durere pe faţa anterioară a cotului, deasupra interliniului provocată de flexia contrariată a antebraţului pe braţ), tendinţa tricipitală (durere pe faţa posterioară a cotului deasupra olecranului provocată de extensia contrariată a antebraţului pe braţ.

Examenul radiologic evidenţiază uneori formaţiuni osteofitice sau calcificări intratendinoase de dimensiuni foarte mici.

Evoluţia este capricioasă. Formele banale se vindecă în 6—10 săptămâni; formele recidivante reapar după eforturi sau chiar spontan; formele rebele pot dura mai mulţi ani necesitând uneori intervenţii chirurgicale.

Tratamentul constă în repaus, chimio- şi fizioterapie antalgică asociată cu infiltraţii locale cu hidrocortizon.

Scanned with OKEN Scanner

EPITROHLEITA

Mult mai rară ca epicondilita se caracterizează prin dureri localizate pe fața internă sau anterioară a epitrohleei cu iradiere pe marginea internă a antebrațului. Durerea este exacerbată de flexia cotului ca și de flexia și pronația contrariată a pumnului. Atitudinea terapeutică este aceeași ca și în epicondilită.

DEGET ÎN RESORT (TENDINITA NODULARĂ)

Tendinitele nodulare sunt produse prin ruptura unui număr de fibre tendinoase ce formează un nodul care jenează mișcările articulare interfalangiene.

Această suferință interesează frecvent tendonul flexorului profund al unuia sau mai multor degete, traducându-se printr-un mecanism de resort declanșat în momentul trecerii din poziția de flexie în poziția de extensie.

Afecțiunea interesează mai ales femeile între 40—60 ani. Localizarea frecventă este la degetele 2 sau 3 și mai rar 4.

Tendinita nodulară poate fi dureroasă sau nedureroasă. Bolnavul reclamă că după flexie forțată degetul rămâne flectat. Pentru extensie este nevoie de ajutorul celeilalte mâini, redresarea este bruscă prin mecanismul mai sus amintit. Nodulul joacă rol de obstacol care se opune mișcării libere a tendonului în teaca sinovială.

Tratament. Infiltrațiile locale cu corticoizi dau rezultate foarte bune, mai ales în asociere cu ultrasunete. În cazuri extreme se practică incizia canalului fibros inextensibil.

TENDINITA CREPITANTĂ

Afectează atât extensorul pumnului și al degetelor, cât și lungul abductor al policelui. Durerea este localizată în partea inferioară a antebrațului și dosul mâinii cu senzație de crepitație la palparea și mobilizarea pumnului și policelui.

Tratamentul constă în imobilizarea în atelă ghipsată a carpului și degetelor timp de 8—10 zile, AINS și infiltrații locale cu corticoizi.

TENOSINOVITA CRONICĂ DE QUERVAIN

Tenosinovita cronică se caracterizează prin inflamație stenozantă dureroasă a tecii tendonului lungului abductor și a scurtului extensor al policelui, situată în locul unde aceste tendoane trec peste stiloida radială.

Incluse într-o teacă sinovială comună în zona mijlocie, bifurcată în sus și în jos, tendoanele gemene ale lungului abductor și scurtului extensor al policelui se angajează pe partea anterioară a șanțului care brăzdează fața externă a extremității inferioare a radiusului. În acest loc lungul abductor și scurtul extensor sunt situați într-un tunel fibros format din ligamentul anular dorsal al carpului (fig. 8.18).

Examenul microscopic evidențiază asocierea a două modificări histologice : îngroșarea și stenozarea tecii fibroase prin care tendoanele trecând peste stiloida radială pătrund în tunelul osteofibros și hipertrofia ligamentului anular dorsal al

Scanned with OKEN Scanner

carpului care la nivelul stiloidei radiale realizează o veritabilă punte ce unește ambele maluri ale jgheabului osos.

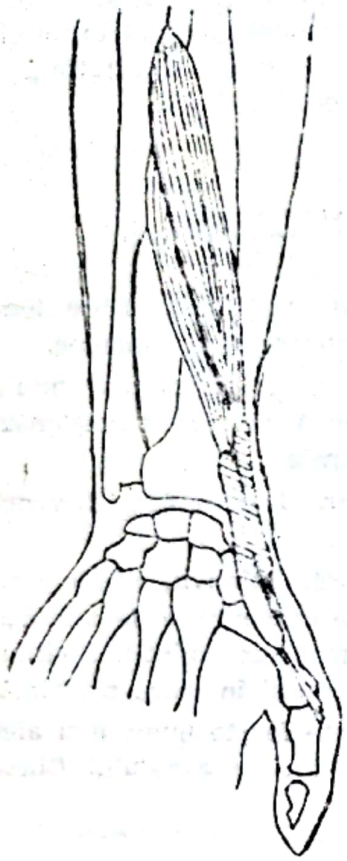


Fig. 8.18. Tendoanele lungului abductor și scurtului extensor al policelui cu teaca lor sinovială (S. de Sèze).

Tenosinovita poate să apară la orice vârstă (17—70 ani) însă afectează mai ales femeile între 40—50 ani. Suferința este mai frecventă în mediu cu profil de muncă mai greu. Poate să apară și la cei cu muncă mai ușoară, însă cu solicitări repetate (croitorese, stenodactilografe, pianiste) sau sportivi ce lucrează la aparate. Suferința poate fi și consecința unor traumatisme (contuzii, entorse, fracturi minore) sau microtraumatisme cronice care pot duce la surmenaj funcțional al policelui. Uneori tendinosinovita apare spontan evoluând pe un teren artrozic.

Aspecte clinice. Sindromul se instalează progresiv. Faza de debut se caracterizează prin dureri la nivelul stiloidei radiale ,iar faza de stare se caracterizează prin durere, arsură accentuată noaptea localizată pe fața externă a pumnului, putând iradia pe fața externă a policelui și de-a lungul marginii externe a antebrațului. Durerile sunt exacerbate de mișcarea policelui, elongația forțată a tendonului la nivelul tabacherei anatomice sau presiune pe stiloida radială, care uneori este sediul unei mici tumefacții subcutanate.

Examenele complementare biologice și radiologice sunt normale.

Evoluție. Adesea suferința se cronicizează, persistând luni sau chiar ani, jenând bolnavul atât în activitatea sa profesională, cât și în timpul repausului, mai ales noaptea.

Vindecarea spontană este puțin posibilă, bilateralizarea suferinței este rară.

Diagnosticul diferențial se poate face cu suferințe abarticulare localizate la antebraț și mână.

Tratamentul constă în imobilizare în aparat ghipsat, administrare locală (1—3 infiltrații) de suspensii de corticoizi, AINS, fizioterapie (ultrasunete, ultrascurte, uneori radioterapie antiinflamatorie). Masajul este interzis. După depășirea fazei acute beneficiază de hidrotermoterapie. În caz de eșec terapeutic conservator (2 luni) se poate recurge la intervenție chirurgicală.

TENDINITA DE GENUNCHI

Cea mai frecventă tendinopatie a genunchiului este tendinita labei de gâscă, caracterizată prin dureri localizate pe fața internă a tibiei, dedesubtul interliniului femurotibial (sub tuberozitatea anterioară) la locul de inserție a dreptului intern, semitendinosului și a croitorului.

Tendinopatia poate avea drept cauză surmenajul funcțional, tulburări de statică (genu valgum) sau activitate sportivă inadecvată (antrenament pe teren foarte dur sau din contra foarte moale, încălțăminte nepotrivită sau prea uzată). Unele tulburări metabolice (obezitate, hiperuricemie) sau vascularizație insuficientă contribuie la declanșarea și menținerea suferinței.

Clinic simptomul principal este durerea accentuată prin presiune pe regiunea metafizară internă a tibiei și prin mișcări contrariate de flexie (semitendinosul) și rotație externă (croitorul) a gambei.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul radiologic al genunchiului nu relevă modificări.

Adesea tendinita labei de gâscă se asociază cu artroză femurotibială internă sau celulalgii, mai ales la femei obeze în vârstă.

Diagnosticul de tendinită a labei de gâscă se stabileşte relativ dificil datorită absenţei unor criterii obiective.

Diagnosticul diferenţial se va face cu : leziune meniscală internă, entorsa ligamentului lateral intern, sindromul Pellegrini—Stieda, celulalgii, condropatie rotuliană, periostită tibială, maladia Osgood—Schlatter etc. Infiltraţia locală cu xilină poate uşura diagnosticul.

Tratament. Repaus relativ 15—60 zile şi infiltraţii locale (2—3) cu preparate cortizonice administrate la interval de 8—10 zile. Preparatul se va administra loco dolente (circa 1 cc substanţă) utilizând un ac subţire. Se mai pot administra AINS asociate cu ultrasunete, ionizări, infraroşii sau chiar radioterapie în doze antiinflamatorii.

În cazurile rezistente la tratament se va pune în discuţie corecţia eventualelor tulburări de statică.

Sindromul Pellegrini—Stieda

Sindromul posttraumatic consecutiv de cele mai multe ori unei entorse ligamentare neglijate (putând apare însă şi fără o cauză aparentă), se caracterizează prin dureri persistente uneori tenace accentuate prin mişcare sau palpare la locul de inserţie a ligamentului lateral intern al genunchiului, unde se dezvoltă o calcificare sau o formaţiune osoasă neregulată (semn caracteristic).

Examenul local evidenţiază adesea tumefiere şi roşeaţă corespunzătoare inserţiei femurale a ligamentului lateral intern, flexia genunchiului putându-se face până la 45—90°.

Examenul radiologic pune în evidenţă calcificarea paracondiliană internă menţionată, care după 2—3 luni paralel cu dispariţia fenomenelor algice şi inflamatorii se transformă într-o formaţiune osoasă dură, indoloră cu aspect de osteom femural. Această osificare fusiformă, putând avea câţiva cm lungime şi 1—20 mm grosime, limitează uneori mobilitatea genunchiului.

Din punct de vedere al evoluţiei sindromul poate fi :

— evolutiv, cu creşterea progresivă a volumului osificării tradusă radiologic prin imagine neomogenă cu marginile vagi, neprecise ;

— stabilizat, osificarea având opacitatea radiologică constantă, net conturată, fără modificări în timp a formei şi volumului.

Tratamentul este diferenţiat după stadiul evolutiv.

În faza evolutivă se recomandă imobilizarea în aparat ghipsat, AINS şi eventual radioterapie antiinflamatorie. Sunt contraindicate infiltraţiile locale, masajul sau fricţiunile.

După stabilizare este indicat tratament recuperator activ, progresiv, prudent, însă tenace în vederea recuperării complete a capacităţii funcţionale (mobilitate activă şi pasivă normală).

În mod excepţional, când calcificarea este foarte jenantă, se recomandă exereza chirurgicală.

TALALGII

Talalgia este o tenoperiostită (entezită) caracterizată printr-un sindrom dureros calcanean ce poate fi localizat pe faţa posterioară (talalgia retrocalcaneană) sau pe faţa plantară (talalgia subcalcaneană).

Scanned with OKEN Scanner

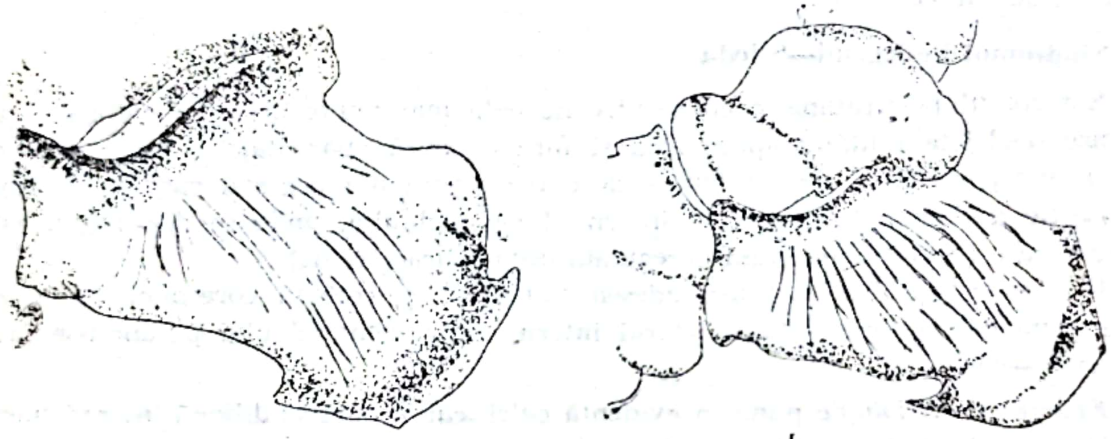
Talalgia retrocalcaneană se manifestă prin dureri determinate de iritarea microtraumatică a inserției tendonului lui Ahile și inflamația burselor seroase din vecinătate (pre-și retroahiliene) putându-se palpa uneori o tumefacție inflamatorie dureroasă în regiunea medie a tendonului.

Talalgia subcalcaneană este determinată de inflamația inserției tendonului scurtului flexor plantar. Durerea poate iradia către plantă consecința turtirii bolții plantare cu tracțiunile ligamentare consecutive.

În ambele variante durerea este exacerbată în mers sau ortostatism și calmată prin repaus. Bolnavul merge cu dificultate, se sprijină pe vârfuri.

Relativ frecvent debutul și evoluția spondilitei anchilopoetice, a reumatismului psoriazic și a sindromului Reiter se însoțesc de talalgii determinate de entezita calcaneană.

Examenul radiologic poate evidenția exostoze calcaneene (pinteni retrocalcaneeni la inserția tendonului lui Ahile sau subcalcaneeni la inserția scurtului flexor și ligamentului plantar) (fig. 8.19), periostita subcalcaneană sau blindaj calcanean posterior.



a b

Fig. 8.19. a — Exostoză sub/și retrocalcaneană ; b — Exostoză subcalcaneană (S. de Sèze).

Tratamentul constă în repaus, corectarea staticii cu refacerea boltei plantare și utilizarea unor ghete adecvate (ortopedice), infiltrații locale cu corticoizi evitând tendonul lui Ahile (risc de ruptură), administrare de antialgice și antiinflamatoare (în special unguent). În cazuri severe, rezistente la tratament, se poate recurge la röntgenterapie sau, în ultimă instanță, la excizie (cu rezultate îndoielnice).

CHISTUL POPLITEU (BAKER)

Chistul popliteu este o cavitate formată prin unirea a două burse seroase (a gemenului intern și a semimembranosului) care în 50% din cazuri comunică și cu cavitatea articulară a genunchiului.

În practica medicală clinică sunt frecvente suferințele localizate în spațiul popliteu, determinate de inflamația burselor seroase care sunt destinse și tumefiate prin acumulare de lichid sinovial, formând un chist mai mult sau mai puțin voluminos „chistul popliteu Baker" ce provoacă handicap funcțional jenând în special mișcările de flexie și extensie a genunchiului.

Chistul popliteu însoțește adesea diverse artropatii localizate la genunchi: inflamatorii, infecțioase, microcristaline, degenerative, nervoase, mecanice, traumatice.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul clinic se stabileşte relativ uşor, ţinând cont de: prezenţa tumefacţiei care ocupă uneori în întregime spaţiul popliteu; dureri mai mult sau mai puţin intense însoţite de jenă la mişcarea articulaţiei genunchiului şi modificări radiografice şi ecografice caracteristice; absenţa suflului evocator al anevrismului de arteră poplitee, absenţa simptomelor neurologice specifice tumorii nervului sciatic; absenţa edemului gambei prezent în flebite.

Una dintre complicaţiile frecvente ale chistului popliteu este ruptura acestuia care atunci când survine pe un chist cu evoluţie latentă poate contribui la ignorarea suferinţei reale în favoarea diagnosticului eronat de tromboflebită suralã expunând bolnavul la risc hemoragic prin administrarea inutilă de anticoagulante. În această situaţie fixarea diagnosticului corect poate fi ajutată de: preexistenţa unui chist popliteu (absent în momentul examinării) asociat sau nu cu o artropatie de genunchi, durere în gambă cu debut brutal „lovitură de pumnal" şi prezenţa unei formaţiuni situate în jumătatea superioară a gambei (puţin în afara axului venos). Tabloul clinic nu îmbracă aspectul tipic de flebită, pledează mai degrabă pentru pseudoflebită, deoarece la examenul bolnavului se constată: absenţa disociaţiei puls-temperatură, lipsa dilataţiei venelor superficiale (semnul lui Pratt), absenţa semnului Homans tipic (dureri în molet la flexia dorsală a labei piciorului); lipsa de durere la mobilizarea maselor musculare ale gambei.

Examenul radiologic deşi nu pune în evidenţă chistul popliteu, este util deoarece dă unele indicii despre eventuala artropatie cauzală.

Ecografia este recomandată în situaţii neclare deoarece poate semnala prezenţa unei formaţiuni chistice.

Artrografia va confirma sau nu suspiciunea ruperii chistului cu crearea unei comunicaţii între cavitatea articulară şi chistul popliteu, semnalând în acelaşi timp pătrunderea substanţei de contrast în părţile moi ale gambei.

În cazuri îndoielnice pentru a îndepărta diagnosticul de flebită se va recurge la flebografie.

Tratamentul conservator al chistului popliteu impune mai înainte de toate tratamentul artropatiei cauzale.

Când epanşamenul intraarticular este voluminos şi jenează bolnavul, se pot face infiltraţii intraarticulare cu derivate cortizonice. Introducerea acestor preparate în chist se va recomanda în mod excepţional şi numai după îndepărtarea suspiciunii de infecţie locală.

Tratamentul medicamentos se poate asocia cu ultrasonoterapie locală sau röntgenterapie antiinflamatorie.

Rezistenţa la tratamentul conservator impune excizia chistului.

PERIARTRITA SCAPULOHUMERALĂ

Periartrita scapulohumerală (Duplay) este un sindrom clinic caracterizat prin dureri sau/şi limitarea mişcărilor, determinat de modificări inflamatorii şi degenerative localizate la nivelul tendoanelor, burselor şi sistemului capsulo-ligamentar a celei de a doua articulaţii a umărului.

Date anatomice. Prima articulaţie a umărului, glenohumerală, cea mai mobilă din întregul organism nu este afectată. Cea de a doua articulaţie, complexă din punct de vedere anatomic, este alcătuită din struc-

Scanned with OKEN Scanner

turi musculoligamentare dispuse pe două planuri : profund format din tendonul bicepsului, supra- şi subspinosului, micului rotund şi subscapularului şi superficial format din acromion şi deltoid (fig. 8.20).

Între cele două planuri şi în strânsă legătură cu tendoanele se găsesc bursele subacromiodeltoidiană şi a tendonului bicepsului, care uşurează

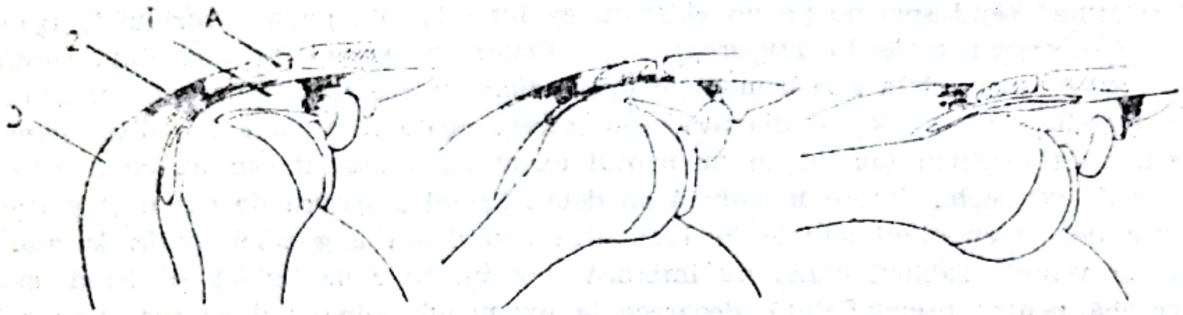


Fig. 8.20. Prima articulaţie este formată din capul humeral şi omoplat, articulaţia scapulohumerală clasică. În principiu, această articulaţie nu este interesată în periartrita scapulohumerală. Între planul osteotendinos profund, format de marea tuberozitate şi tendonul muşchilor rotatori ai umărului (T) reprezentaţi aici de muşchiul supraspinos şi planul osteomuscular superficial alcătuit din acromion (A) şi deltoid (D), există o a doua articulaţie (2), a cărei mobilitate este asigurată de bursa subacromideltoidiană. Clasic, în această a doua articulaţie a umărului se localizează leziunile din periartrita scopulohumerală.

mişcările articulare. Aceste raporturi explică de ce inflamaţia tendonului se propagă şi la burse, tendinita umărului asociindu-se aproape constant cu bursita.

Patogenie. Duplay (1872), făcând autopsia unui fost pacient, care înainte de deces prezenta şi un umăr blocat a găsit articulaţia glenohumerală normală blocajul fiind dat, după părerea sa, de aderenţe din bursa seroasă subacromiodeltoidiană, motiv pentru care denumeşte afecţiunea „periartrită scapulohumerală". Deşi simfiza bursală nu a mai fost regăsită, Duplay a avut meritul de a atrage atenţia asupra formaţiunilor periarticulare, studiul cărora alcătuieşte astăzi un capitol important în reumatologie.

Cercetările lui Codman, completate ulterior de S. de Sèze, au arătat că după vârsta de 50 ani, pe lângă alterarea degenerativă a tendonului supraspinosului, relativ frecvent este interesată şi cea a lungului biceps. Tot Codman are meritul de a fi studiat biomecanica centurii scapulare care include mişcări ale celor trei articulaţii componente :

— sternocostoclaviculară care permite claviculei să descrie mişcări de circumducţie ;

— acromioclaviculară care dispune de trei axe de mişcare ce trec prin zona de inserţie a ligamentelor trapezoid şi conoid, favorizând rotaţia;

— scapulotoracică care favorizează alunecarea omoplatului pe torace şi împreună cu cele două articulaţii menţionate mai sus permite orientarea poziţiei cavităţii glenoide.

Dacă la mişcările centurii scapulare adăugăm şi cele ale articulaţiei scapulolumerale de flexie şi extensie (ante şi retropulsie), ca şi rotaţia internă şi externă înţelegem de ce articulaţia umărului, foarte mobilă, imperfect asamblată este supusă frecvent la variate suferinţe.

Scanned with OKEN Scanner

Acest fond patologic preexistent, în circumstanțe etiologice bine definite (traumatism, suferințe coronariene, hemiplegie, nevralgii cervicobrahiale, consum cronic de barbiturice), alteori fără o cauză evidentă (surmenaj fizic și intelectual, expunere la frig, coexistența cervicartrozei) contribuie la apariția periartritei scapulohumerale (PSH).

S. de Sèze grupează simptomatologia PSH în patru forme clinice :

Umărul dureros simplu este o manifestare clinică frecventă, caracterizată prin dureri ce se accentuează la anumite mișcări (îmbrăcat, pieptănat) sau la purtare de greutăți, determinate de prezența leziunilor degenerative și uneori de calcificări în tendoanele supraspinosului și bicepsului.

Abducția membrului superior este liberă, nedureroasă până la 45°. Durerea apare în momentul când marea tuberozitate ajunge sub acromion, iar leziunea din tendonul supraspinosului trece cu dificultate prin defileul interacromiotuberozitar. Dacă ajutăm bolnavul să depășească acest prag, mișcarea continuă liber (semnul „resortului" descris de Dawbarn). Aceeași senzație apare la coborârea brațului (fig. 8.21). La palpare vom depista câteva puncte dureroase : subacromial (regiunea an-

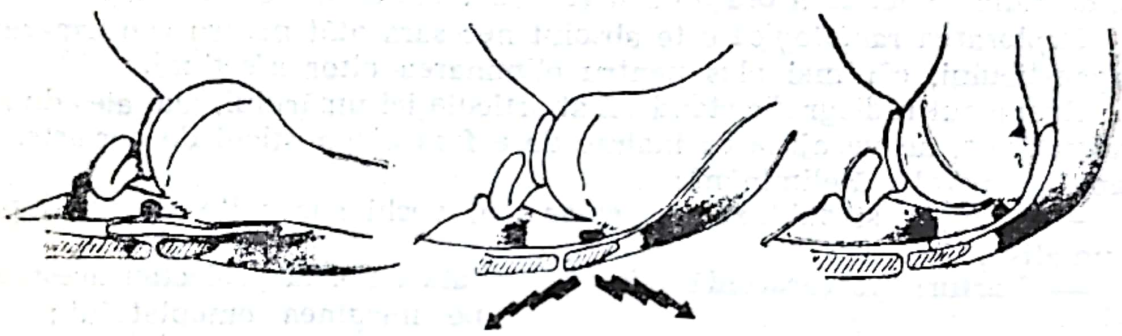


Fig. 8.21. Semnul „resortului" (prezentare schematică). Durerea apare în momentul când leziunea tendinoasă trece prin defileul interacromiotuberozitar. Înainte și după acest pasaj, leziunea tendinoasă este „liberă". Durerea se produce când leziunea este „la strâmtoare" în momentul trecerii „forțate" între acromion și capul humeral (S. de Sèze).

tero-externă) la cei ce prezintă semnul resortului, pe fața anterioară a umărului la cei cu suferința tendonului bicipital. La aceștia din urmă rotația externă a mâinii accentuează durerea.

De regulă, umărul dureros simplu se vindecă spontan sau prin tratament (infiltrații locale cu preparate cortizonice și xilină, antialgice, termoterapie blândă etc.). Relativ frecvent persistă un fond dureros ce se exacerbează la efort sau la perturbații meteorologice.

Umărul dureros acut (PSH acută) poate fi continuarea umărului dureros simplu sau poate să apară brusc cu dureri violente, exasperante mai ales în timpul nopții. Umărul pare blocat, mișcările active fiind limitate prin durere și contractură musculară. Bolnavul își protejează membrul afectat susținându-l cu mâna sănătoasă. Durerea poate iradia distal sau către gât. Sunt posibile doar mișcări pasive discrete. Abducția simplă este foarte dureroasă și se face în bloc cu omoplatul, iar abducția cu retropulsie și rotație internă sau externă sunt și mai dificile. Examenul local relevă discretă tumefiere a părților moi cu creșterea temperaturii locale.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția umărului dureros acut poate fi de lungă durată, cu tendință la recidive. Uneori, cu tot tratamentul durerea intensă persistă săptămâni sau luni de zile, soldându-se cu deficit motor persistent pe fond dureros de intensitate moderată. Mai frecvent însă durerea diminuă treptat, paralel cu creșterea amplitudinii mișcărilor, care revin la normal.

Umărul blocat. Deși poate fi urmarea unei periartrite acute, de cele mai deseori se prezintă ca o suferință cronică a umărului ce se instalează lent, având ca simptom major limitarea progresivă a mișcărilor asociată în prima perioadă evolutivă cu dureri moderate ziua, ce se accentuează în toiul nopții sau la executarea unor mișcări uzuale. În poziție de repaus, cu brațul atârnând, durerile dispar total.

Limitarea mișcărilor nu este determinată de contracția de protecție antalgică, ci de blocaj mecanic (rezultat al retracției capsulei articulare), ce poate dura mai multe luni, chiar 1—2 ani, bolnavul recăpătându-și treptat mișcările normale.

Umărul pseudoparalitic este consecința frecventă a necrozării sau rupturii traumatice a tendoanelor rotatorilor umărului.

Simptomul dominant, deficitul motor, contrastează frapant cu libertatea mișcărilor pasive. Pseudoparalizia se evidențiază prin imposibilitatea de ridicare activă a brațului la verticală sau de a face rotația externă.

Explorarea radiologică este absolut necesară atât pentru confirmarea diagnosticului, cât mai ales pentru eliminarea altor afecțiuni.

Examenul radiografic standard al articulației umărului, mai ales după traumatisme, ne va ajuta ca înainte de a fixa diagnosticul de periartrită scapulohumerală să eliminăm :

— luxațiile și subluxațiile, chiar mai vechi survenite uneori după traumatisme ușoare ;

— fractura de coracoidă, adesea ignorată datorită proiecției acesteia pe imaginea omoplatului ;

— fractura colului omoplatului ;

— luxația ateromioclaviculară.

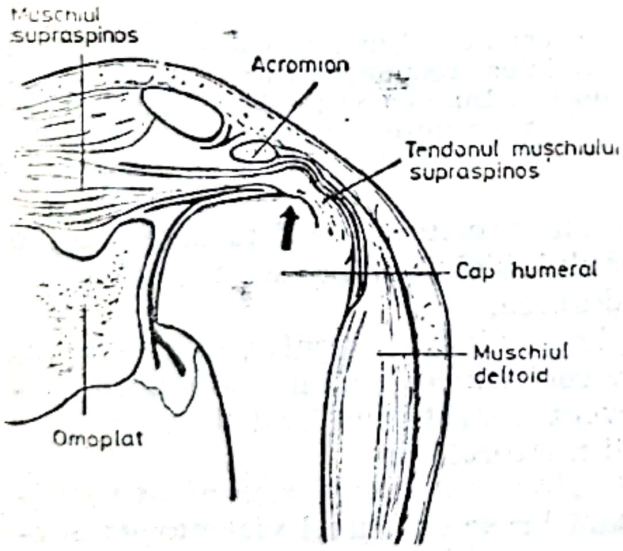


Fig. 8. 22. Periartrita scapulohumerală : noduli calcificați intratendinoși (reprezentare schemică) (C. G. Dimitriu).

Pentru diagnosticul de periartrită pledează imaginea normală a articulației glenohumerale sau diminuarea spațiului acromiohumeral (prin ascensionarea „subacromială“ a capului humeral), decalcifierea microgeodică a trohiterului, condensarea feței inferioare a acromionului, osteoporoza geodică în vecinătatea marii tuberozități. La 15—50% din bolnavi cu umăr dureros simplu apar calcificări ale tendonului supraspinosului la care se adaugă, în umărul dureros acut, calcificări ale bursei subacromiodeltoiene (fig. 8.22).

La stabilirea diagnosticului de ruptură a calotei rotatorilor, radiografiile standard sunt adesea suficiente fără a fi necesară artrografia (mai

Scanned with OKEN Scanner

ales în perforațiile vechi) ; articulația glenohumerală este normală dar pot fi prezente semne indirecte care confirmă diagnosticul (M. de Sèze) dintre care cele mai importante sunt :

— îngustarea defileului acromiotrohiterian cu ascensionarea capului humeral (pe radiografie în semiabducție activă de 45° se poate vedea contactul între acromion și trohiter) ;

— neregularități osteofitice sau osteofitoza fațetei inferioare a acromionului, trohiterului sau a părții inferioare a capului humeral ;

— condensarea, netezirea și atrofia marii tuberozități cu aspect rotunjit a fațetei superioare a trohiterului ;

— eroziunea polului superior al cartilajului humeral ;

— calcificări tendinoase (semn de alterare a calotei) ;

— neoartroză acromiotuberozitară (semn de uzură articulară).

Artrografia gazoasă ajută la depistarea perforațiilor minore, indicând trecerea produsului de contrast din cavitatea articulară în bursa seroasă.

Pentru a verifica diagnosticul și a aprecia importanța rupturii în vederea intervenției chirurgicale se recurge la artrotomografie gazoasă evidențiază în plan vertical întinderea rupturii calotei.

Artroscannerul poate arăta o eventuală decolare capsulo-periostică și starea subscapularului.

Ecografia dă date importante asupra stării calotei rotatorilor (decelând și ruptura acestora), lungului biceps și bursei subdeltoidiene.

IRM permite vizualizarea leziunilor calotei și a celor din imediata apropiere (fenomene inflamatorii, edematoase, hemoragice).

Scintigrafia osoasă poate arăta o hiperfixare difuză.

Diagnosticul diferențial al PSH se va face cu : poliartrita reumatoidă, artrita septică (bacilară), artroză cervicală sau mai rar glenohumerală, sindromul umăr-mână, procese neoplazice, protecția unor suferințe viscerale (pulmonare, cardiace, diafragmatice, hepatice), nevralgii cervicobrahiale, pseudopoliartrita rizomelică, guta, condrocalcinoza articulară difuză, nevralgia amiotrofică Parsonage — Turner, osteonecroza aseptică a capului humeral și umărul senil hemoragic.

Un capitol aparte îl formează diagnosticul diferențial cu o entitate clinică încă incomplet precizată cunoscută sub denumirea de „maladia calcificărilor tendinoase multiple“ descrisă de J. Welfing determinată de depuneri de precipitat de fosfat de calciu în structurile tendinoase periarticulare localizate mai frecvent la umeri, dar putând fi depistate (în ordine descrescândă) la șold, cot, fața anterioară a oaselor carpului, degete (în apropierea articulațiilor interfalangiene proximale), genunchi (paracondilian femural intern și extern), picior în regiunea subcalcaneană și chiar la nivelul discurilor intervertebrale.

Evoluția PSH, deși trenantă uneori, este în general favorabilă, cu excepția umărului pseudoparalitic la care rezultatele terapeutice sunt mai modeste. Adesea, retrocedarea fenomenelor algice este mai rapidă decât recuperarea funcțională totală, care poate surveni în câteva luni sau chiar 1—2 ani.

Tratamentul PSH, deși prezintă unele diferențieri în raport cu stadiul evolutiv, are două obiective comune : combaterea fenomenelor inflamatorii și algice și păstrarea funcției articulare.

Scanned with OKEN Scanner

Umărul dureros simplu beneficiază de medicație antiinflamatorie și antialgică (Indometacin, Voltarene, Bi-Profenid, Fenil-butanoză, Aspirină), miorelaxante (Clorzoxazonă), simpaticolitice (Griseofulvina, D.H. Ergotoxină, Propranolol), infiltrații locale cu preparate cortizonice, röntgenterapie antiinflamatorie (4—6 ședințe a 50 r), la care se poate asocia în formele trenante masaj, balneofizioterapie și mai ales cultură fizică medicală dozată progresiv până la recuperarea funcțională totală.

Umărul dureros acut va fi pus, în perioada hiperalgică, timp de câteva zile în repaus articular (eșarfă) asociat cu chimioterapia prezentată mai sus. Unii specialiști recomandă în primele 2—3 zile crioterapie (pungă cu gheață).

Balneofizioterapia va fi introdusă o dată cu diminuarea fenomenelor inflamatorii și algice. Tot atunci vom recomanda mobilizarea articulară începând cu mișcări pasive și ajungând în timp, la mișcări contrariate. Deosebit de utilă este hidrokinetoterapia.

Tratamentul umărului blocat urmărește în primul rând deblocarea cu recâștigarea treptată a mișcărilor.

Dacă bolnavul prezintă în prima fază fenomene inflamatorii și algice, va beneficia de medicație corespunzătoare, la care vom asocia cât mai precoce mobilizarea progresivă a umărului.

Pentru a ușura deblocarea umărului, vom administra local alfachimotripsină, corticoizi, xilină sau novocainã.

După diminuarea sau dispariția durerilor se va trece la tratament recuperator care va consta în mobilizări active asistate (abducție, rotație externă, flexie și gestica uzuală de fiecare zi) precedate de masaj relaxant sau căldură locală. Dacă după o lună starea bolnavului se ameliorează în mod evident, recuperarea va continua încă 3—4 luni completându-se cu mișcări contra rezistență și hidrokinetoterapie (mișcări în apă și înot terapeutic). De real folos sunt și curele în stațiuni care dispun de bazine cu apă minerală.

În cazul în care tratamentul recuperator nu dă rezultate se va recurge la radioterapie antiinflamatorie, manipulațiuni de deblocare sub anestezie generală (în condiții de spitalizare) sau deblocare chirurgicală.

Umărul pseudoparalitic. Când ruptura este acută umărul se va pune în repaus de 5—6 săptămâni pentru a permite cicatrizarea. Pentru a preveni anchiloza se vor face mobilizări ușoare pasive în primele 6 săptămâni apoi active după tehnica decoaptării. Dacă durerile împiedică reeducarea se poate recurge la infiltrații. La sportivi și în cazurile cu eșec terapeutic, ținându-se cont de vârstă și exigențele funcționale ale subiectului se impune intervenția chirurgicală.

PERIARTRITA COXOFEMURALĂ

Este un sindrom algic localizat în regiunea postero-superioară a marelui trohanter, determinat de tendința adductorilor și a mijlociului fesier sau de bursita paratrohanteriană.

Afecțiunea predomină la sexul feminin după vârsta de 40 ani.

Apare frecvent la persoane obeze cu sindrom trofostatic de postmenopauză, la sedentari sau la cei cu inegalitate a membrelor inferioare. Malformațiile coxofemurale (coxa valga, insuficiență cotiloidiană) sau coxartroza pot fi de asemenea

Scanned with OKEN Scanner

întâlnite în antecedentele bolnavilor cu periartrită coxofemurală. Traumatismele şi microtraumatismele par a avea mai mult un rol declanşator.

Aspecte clinice. Debutul este mai adesea progresiv, poate fi însă brutal, acut. Durerea se instalează de cele mai multe ori violent, evocând coxopatia sau lombosciatica. Localizată de regulă pe faţa externă a şoldului, durerea poate iradia inghinal, pe faţa anterioară a coapsei (simulând nevralgia de crural) sau posterior în gambă ca în sciatică. Durerea se exacerbează în mers (care este şchiopătat) şi se calmează în repaus.

Forme clinice. Forma cronică se caracterizează prin dureri discrete, persistente care sunt accentuate în abducţie sau rotaţie externă.

Forma subacută evoluează cu recăderi care durează de la câteva luni la 2—3 ani.

Forma acută „pseudogutoasă" este hiperalgică cu subfebrilităţi, afectarea stării generale şi creşterea VSH.

Trohanterita (F. Françon) este secundară de obicei unui traumatism, cu evoluţie subacută.

Radiografia şoldului, frecvent normală, în 25% din cazuri poate prezenta opacităţi de intensităţi şi forme diferite, unice sau multiple, situate extraarticular în apropierea trohanterului, deasupra colului femural sau în zona burselor seroase şi a tendoanelor micului şi mijlociului fesier (fig. 8.23). Uneori suprafaţa trohanterului apare îngroşată cu aspect eburnat, ţepos, semnificând osificarea inserţiei tendinoase sau ligamentare (în trohanterită).

Fig. 8.23. Calcificări peritrohanteriene în periartrita coxofemurală (S. de Sèze).

Testele biologice sunt în general normale.

Diagnosticul se bazează pe : absenţa durerilor la elongaţia nervului sciatic ; libertatea mişcărilor articulaţiei coxofemurale ; prezenţa unui punct dureros la presiune pe marginea superioară a feţei externe a marelui trohanter (semnul cel mai constant). Abducţia contrariată şi mai ales rotaţia contrariată a şoldului sunt dureroase prin punerea în tensiune a mijlociului fesier.

Diagnosticul diferenţial se va face cu nevralgia sciatică sau de crural, suferinţe degenerative sau inflamatorii ale articulaţiei coxofemurale, osteonecroza, artrite infecţioase, tumori, metastaze.

Evoluţia periartritei de şold tratate este favorabilă, vindecându-se în câteva săptămâni. Mai rar, se întâlnesc forme rezistente la tratament sau recidivante.

Tratament. Periartrita coxofemurală beneficiază de repaus articular, medicaţie antiinflamatorie şi antialgică, administrare locală de preparate cortizonice în asociere cu fizioterapie. Kinetoterapia contribuie la recuperarea totală a funcţiei şoldului.

SINDROMUL DE CANAL CARPIAN

Acest sindrom determinat de compresia nervului median în tunelul inextensibil osteofibros format din oasele carpului şi ligamentului anular anterior se caracterizează la debut prin parestezii nocturne (furnicături, arsuri, înţepături) localizate în regiunea palmară inervată de median (eminenţa tenară, primele trei degete şi 1/2 internă a celui de-al IV-lea deget). În formele vechi pe lângă parestezii (care pot cuprinde mâna în întregime cu excepţia auricularului) pot să apară dureri, tulburări de sensibilitate, hipotrofia eminenţei tenare şi diminuarea forţei

Scanned with OKEN Scanner

policeului. Cu toate că acuzele sunt de regulă bilaterale ele predomină la una din mâini.

Sindromul de canal carpian poate fi secundar sau aparent primitiv. Formele secundare pot fi rezultatul unui calus vicios al pumnului, luxații de semilunar, tenosinovite inflamatorii (ca cea din PR), infecțioase, tofi gutoși etc.

Simptomele deși mai intense noaptea când obligă bolnavul să-și agite și frictioneze mâinile, pot să apară și în cursul zilei la mișcări care pun în contracție mușchii flexori sau chiar în anumite poziții de repaus a membrului superior.

Diagnosticul se stabilește în baza simptomatologiei subiective prezentate de bolnavi, pe care o putem accentua sau reedita parțial prin presiune (semnul Alajouanine) sau prin percuție repetată pe nervul median (semnul Tinel) ca și prin compresia brațului cu manșeta unui tensiometru.

Examenul clinic va putea evidenția, pe lângă hipotrofia eminenței tenare, pareza scurtului abductor și a opozantului policelui, modificări neurologice care vor pune în discuție tratamentul chirurgical.

Unele particularități simptomatice pot ridica probleme de diagnostic diferențial: iradierea durerilor spre cot și mai ales umăr poate evoca nevralgia cervicobrahială, iar tulburările vasomotorii determinate de frig vor orienta investigațiile spre maladia Raynaud.

Tratamentul constă în infiltrații locale cu preparate cortizonice introduse sub ligamentul transvers al carpului în asociere cu fizioterapie și antiinflamatorii. Degajarea chirurgicală (secționarea ligamentului transvers al carpului) se impune când apare deficitul motor sau când tratamentul conservator nu este eficient.

SINDROMUL DE CANAL TARSIAN

Acest sindrom se caracterizează în stadiul incipient prin parestezii asociate cu senzații de arsură localizată la plantă, degete și porțiunea inferioară a gambei determinate de iritarea prin compresie a nervului tibial posterior la nivelul tunelului osteofibros al tarsului.

În fazele mai avansate pot apărea tulburări de sensibilitate la călcâi, plantă și rădăcina degetelor (teritoriul nervului tibial posterior).

Tratamentul constă în repaus, fizio- și chimioterapie antiinflamatorie asociată cu infiltrații locale cu corticoizi (care se vor introduce la jumătatea distanței între marginea posterioară a maleolei interne și tendonul lui Ahile). În caz de insucces se preconizează degajarea chirurgicală a nervului tibial posterior și a ramurilor sale.

APONEVROZITA PALMARĂ (MALADIA DUPUYTREN)

Afecțiunea este consecința proliferării fibroase a aponevrozei palmare, ce apare mai frecvent la bărbați în jurul vârstei de 50 ani, putând coexista cu reacția aponevrozei plantare(boala Ledderhose) și cu induratia plastică a corpilor cavernoși penieni (boala La Peyronie).

Îngroșarea și retracția aponevrozei debutează insidios cu noduli palmari, aderenți la aponevroză și piele. Această modificare, mai frecventă la tendonul flexorului degetului IV, limitează inițial extensia ca ulterior să determine flexia ultimelor două degete.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul local cu cortizonice și hialuronidază în asociere cu ultrasunete și ionizări poate avea rezultate pozitive în formele incipiente. Retracțiile avansate beneficiază de tratament chirurgical paleativ sau radical (rezecția aponevrozei sclerozate retractile).

APONEVROZITA PLANTARĂ (BOALA LEDDERHOSE)

Echivalentul podal al maladiei Dupuytren, boala Ledderhose se caracterizează prin scleroză cu retracția aponevrozei plantare superficale care se îngroașă moderat pe marginea ei internă unde în evoluție se formează noduli care pot declanșa dureri prin compresiunea unor ramuri ale nervului plantar. Boala este de cele mai multe ori urmarea unor suferințe neurologice (afecțiuni medulare, epilepsie, siringomelie), traumatisme soldate cu fractură de gambă sau picior și imobilizări prelungite în aparat ghipsat pentru alte cauze. Adesea boala Ledderhose produce tulburări statice (picior scobit, varus sau degete în „gheare").

Tratamentul constă în primul rând în administrarea perinodulară de corticoizi, cu anestezie prealabilă, în asociere cu chimioterapie și fizioterapie antialgică și antiinflamatorie. Dacă tratamentul conservator nu este eficient se recomandă excizia nodulilor și a țesutului scleros, intervenție ce se soldează uneori cu rezultate modeste sau nule.

LOMBOSCIATICA VERTEBRALĂ

Lombosciatica vertebrală este determinată de suferința uneia din principalele rădăcini ale nervului sciatic (L_5 sau S_1) manifestată prin fenomene algice lombare cu iradiere pe teritoriul rădăcinii afectate.

Etiopatogenie. Cauza frecventă a lombosciaticii este instalarea unui conflict discoradicular secundar deteriorării discului intervertebral L_4 — L_5 sau L_5 — S_1 (fig. 8.24).

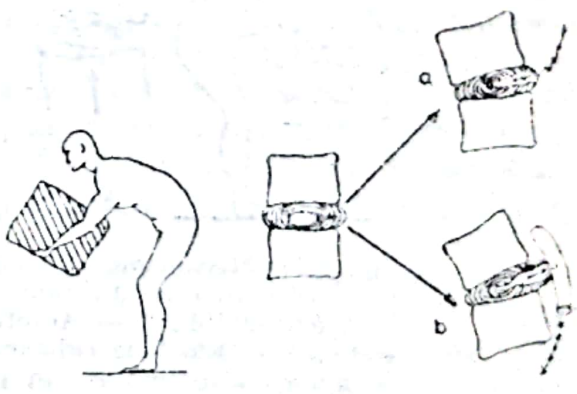


Fig. 8. 24. Consecințele unui efort pe disc lombar deteriorat : a — Sub influența presiunilor excesive ce le suportă discul, nucleul este forțat să traverseze fisurile inelului fibros și exercită o presiune pe fibrele sale cele mai posterioare care, fiind inervate senzitiv, sunt sensibile la distensie : provoacă dureri lombare ; b — Dacă presiunea este enormă sau dacă discul este puternic deteriorat, presiunea exercitată de nucleu poate rupe restul de fibre ale inelului fibros și să hernieze în canalul rahidian. Nucleul intră în conflict cu rădăcinile nervoase ale sciaticului. Acest conflict între disc și rădăcini provoacă durerea sciatică (S. de Sèze).

Sediul acestui conflict este în defileul inter-disco-ligamentar, foarte îngust, pe care-l traversează rădăcinile L_5 și S_1 înainte de a se angaja în găurile de conjugare. Volumul mare al acestor rădăcini și existența unui guler dural care fixează nervul la ieșire din sacul dural favo-

Scanned with OKEN Scanner

rizează conflictul, expunând rădăcinile la acțiunea agresivă a discului deteriorat.

După S. de Sèze deteriorarea discului evoluează în patru faze anatomopatologice, fiecare din ele având corespondent clinic bine individualizat.

În *faza I-a* (insuficiența discală dureroasă) are loc deteriorarea discului intervertebral prin dezomogenizarea și fragmentarea nucleului pulpos, ruperea lamelelor și fisurarea inelului fibros cu iritarea ramificațiilor nervului sinuvertebral Luschka din lamelele periferice ale discului și ligamentului vertebral posterior.

Această fază, frecventă între 20—30 ani, are debut insidios și se caracterizează prin dureri lombare asociate uneori cu discretă contractură musculară.

În *faza a II-a* (discopatia cu blocaj vertebral), fragmente din nucleul pulpos migrează către lamelele periferice ale inelului fibros fără a depăși limita externă a acestuia putând să proemine discret în canalul vertebral (protruzie discală).

Expresia clinică a acestor modificări constă în dureri însoțite de contractură musculară cu blocaj lombar (frecvent între 25—30 ani (fig. 8.25).

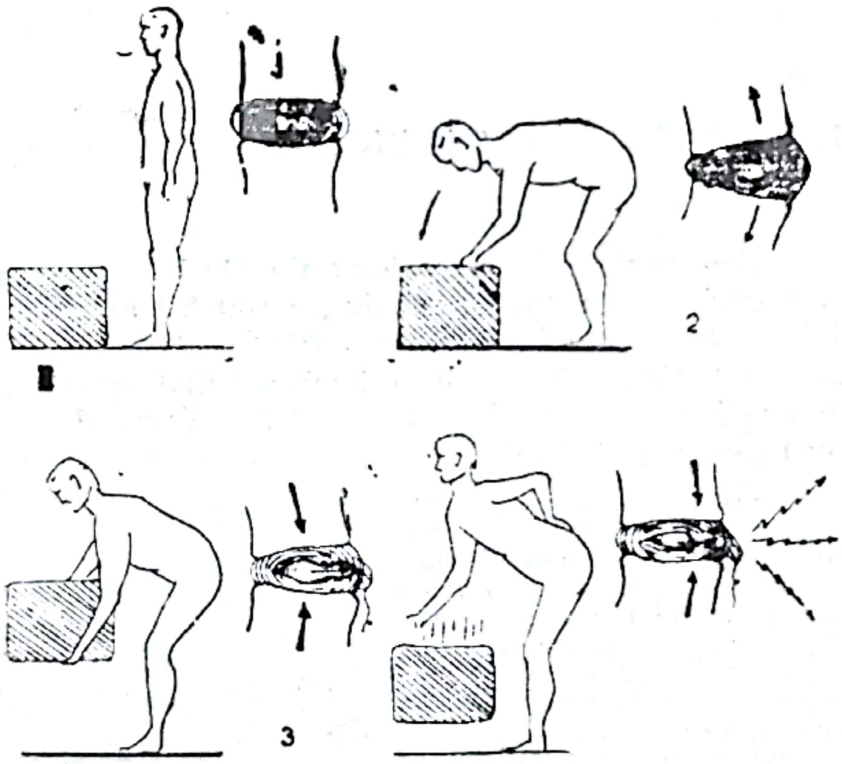


Fig. 8.25. Mecanismul lombalgiei discale acute de efort: 1 — Disc deteriorat: fanta deschisă în porțiunea posterioară a discului; 2 — Anteflexie: fisura posterioară se lărgește; 3 — Efort de ridicare: presiunea crește; o porțiune de nucleu este împinsă în fanta deschisă a inelului fibros, nucleul ajunge în contact cu lamelele posterioare care sunt sensibile, apare durerea; 4 — Durerea provoacă contractură musculară reflexă care blochează fragmentul de nucleu pe fibrele posterioare destinse ale inelului fibros. Distensia fibrelor inelului provoacă durerea violentă din lumbago (S. de Sèze).

Scanned with OKEN Scanner

În *faza a III-a* (hernie de disc propriu-zisă) frecventă între 35—45 ani, fragmentele nucleare herniază în canalul vertebral depășind limita externă a inelului determinând iritarea radiculară. Această fază evoluează în trei stadii (Fineschi) :

— stadiul I de iritare radiculară, care se manifestă numai prin dureri lombare și iradiere în membrul inferior pe teritoriul rădăcinii iritate ;

— stadiul II de compresie radiculară, caracterizat prin apariția fenomenelor neurologice ;

— stadiul III de întrerupere radiculară cu pareze, anestezii, atrofii și eventual tulburări sfincteriene (fig. 8.26).

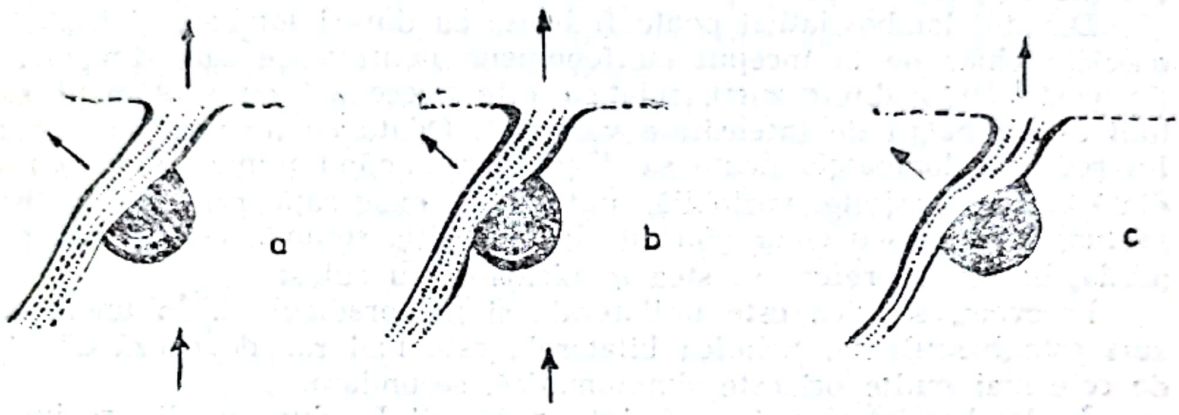


Fig. 8.26. Cele 3 stadii ale fazei a III-a a herniei de disc :
a — stadiul de iritație radiculară ; b — stadiul de compresiune radiculară ;
c — stadiul de întrerupere radiculară (C. Arseni).

În *faza a IV-a* (artroză meniscovertebrală) cu debut după 45 de ani, paralel cu modificările patologice discale ce ajung la maximum au loc modificări degenerative și în structurile vecine (osteofitoză, artroza articulațiilor posterioare, fibroză radiculară). Clinic această fază se caracterizează prin dureri locale și iradiate, însoțite uneori de tulburări neurologice discrete.

Clasic lombosciatica prin hernie de disc este încă considerată a fi rezultatul iritării mecanice a rădăcinii. Existența unor sciatici rebele unde nu s-a putut pune în evidență imaginea unei hernii discale, ameliorarea clinică a unor lombosciatici prin hernie discală după tratament medicamentos cu persistența imaginii de hernie la scanner, existența unei inflamații radiculare în absența unei compresiuni întâlnite în cursul unor intervenții chirurgicale au dus la ideea că hernia de disc nu comprimă decât rar rădăcina nervoasă dar poate determina inflamația ei.

Diferiți autori au pus problema iritării chimice a rădăcinilor și deci a inflamației lor.

Saal a găsit recent enzima cheie a inflamației, fosfolipaza A_2 la un nivel foarte ridicat în fragmentele de hernie extrase la pacienți operați pentru hernie de disc. Activitatea enzimatică a acestei fosfolipaze A_2 găsită în discurile umane este de 20—100 000 ori superioară celei a fosfolipazelor A_2 din alte țesuturi umane inflamate. Fosfolipaza A_2 este enzima primordială în cascada producerii mediatorilor inflamației cum ar fi prostaglandinele.

Deci lombosciatica prin hernie de disc ar fi un răspuns inflamator local secundar eliberării fosfolipazei A_2 din nucleul pulpos în spațiul

Scanned with OKEN Scanner

epidural, după ruperea inelului fibros. Acest mecanism ar explica eficacitatea tratamentului antiinflamator în lombosciatica prin hernie de disc.

Aspecte clinice. Lombosciatica este precedată de cele mai multe ori de lombalgii de origine discală ce sunt determinate de punerea sub tensiune a fibrelor superficiale posterioare ale inelului fibros (singurele care sunt inervate). Aceste lombalgii care preced sciatica reprezintă un „episod" în evoluția deteriorării discului intervertebral. În afară de cele de origine discală se mai pot întâlni lombalgii și de alte etiologii cum ar fi : suferințele determinate de deteriorarea artrozică a articulațiilor interapofizare posterioare, lombalgiile din sindromul trofostatic de postmenopauză sau sindromul celulo-periosto-tendino-mialgic.

Debutul lombosciaticii poate fi brusc cu dureri lombare și iradiate, asociate chiar de la început cu fenomene neurologice sau, dimpotrivă (în peste 50 % din cazuri), sciatica este precedată cu săptămâni sau luni de lombalgii de intensitate variabilă. Odată cu apariția sindromului periferic lombalgia poate să dispară, rămânând numai durerea iradiată, de intensitate variabilă, putând fi exagerată prin ortostatism prelungit, mers sau chiar efort de tuse. Poziția șezândă este adesea penibilă, bolnavul preferă să stea în picioare sau culcat.

Frecvent, sciatica este unilaterală și monoradiculară. În unele cazuri este basculantă. Sciatica bilaterală este mai rar de cauză discală, de cele mai multe ori este simptomatică, secundară.

În lombosciatice prin suferința rădăcinii L_5 durerea din regiunea fesieră coboară pe partea postero-externă a coapsei și gambei, partea externă sau antero-externă a articulației tibiotarsiene, fața dorsală a piciorului (orientându-se către primele două degete, în special către haluce).

În lombosciaticile prin suferința rădăcinii S_1 durerea, ce pleacă din regiunea fesieră, coboară pe partea posterioară a coapsei și gambei la tendonul lui Ahile, călcâi și plantă. Uneori durerea din 1/3 inferioară a gambei se orientează către șanțul retromaleolar, marginea externă a plantară a piciorului și ultimele trei degete.

În afară de durere, bolnavii pot avea senzații de curent electric, furnicături, frig sau chiar de „gambă sau picior mort".

Simptomatologia prezentată de bolnav poate fi grupată în două sindroame : vertebral și radicular.

Sindromul vertebral se manifestă prin dureri, modificarea curburilor coloanei cu ștergerea lordozei lombare, apariția cifozei sau a scoliozei antalgice (directă în sciatica S_1 și încrucișată în L_5), limitarea mișcărilor vertebrale apreciată prin măsurarea în anteflexie, cu genunchii în extensie, a distanței indice-sol care în mod normal este egală cu zero și a indicelui lui Schöber care apreciază cu cât crește în anteflexie un interval de 15 cm măsurat în lungul coloanei plecând de la apofiza spinoasă L_5 în sus (normal 30 %), contractura maselor musculare (mai accentuată de partea convexă) și apariția durerii locale sau iradiate la percuție sau presiune paravertebrală exercitată la nivelul discului suferind (semnul soneriei).

Sindromul radicular se poate traduce prin modificări senzitive sau motorii, situație în care vom aprecia : intensitatea și traiectul durerii ; prezența tulburărilor senzitive sau motorii ; modificarea reflexelor osteotendinoase ; instalarea hipotoniilor sau hipotrofiilor musculare.

Scanned with OKEN Scanner

Semnul Lasègue (elongația nervului sciatic prin ridicarea membrului inferior întins) declanșează sau accentuează durerea în coapsă sau/și gambă. Pe lângă valoare diagnostică, acest semn are și o mare valoare evolutivă.

Semnul Lasègue controlateral pozitiv presupune accentuarea durerii în membrul inferior suferind prin ridicarea membrului nedureros. Pozitivarea acestui semn este determinată de tracțiunea indirectă a rădăcinii suferinde prin intermediul sacului dural.

Manevra Bragard (Lasègue cu flexie dorsală a labei piciorului) crește sensibilitatea manevrei Lasègue.

Tulburările de sensibilitate sunt mai accentuate distal (degete, picior, gambă). În suferințele de L_5 sensibilitatea cutanată poate fi modificată pe fața antero-externă a gambei și gleznei, față dorsală a piciorului și haluce, iar în S_1 pe fața posterioară a gambei și gleznei, fața plantară a piciorului și ultimele trei degete.

Tulburările motorii, chiar minore, sunt deosebit de importante din punct de vedere a atitudinii terapeutice și prognosticului.

În suferința rădăcinii S_1 bolnavul nu poate merge pe vârfuri, iar în L_5 nu poate merge pe călcâie. Diminuarea forței de flexie dorsală a halucelui indică de asemenea suferința L_5 (semnul halucelui).

Uneori tulburările senzitivomotorii se pot însoți de tulburări simpatice (răcirea pielii, tulburări de sudație și pilomotricitate). Mai rar pot apărea hipoestezie în șa, tulburări de micțiune sau/și defecație care ne orientează către debutul unui sindrom de coadă de cal.

Examinarea reflexelor evidențiază adesea unele modificări. În suferințele de S_1 reflexul ahilian poate fi diminuat sau abolit, reflexul rotulian va fi interesat în discopatii mai înalte, L_3—L_4.

Investigații paraclinice în lombosciatică. Progresele tehnologice din ultimii ani fac ca diagnosticul de lombosciatică prin suferință discală să se stabilească mai precis, mai simplu și mai puțin agresiv. În practica de specialitate, asocierea examenului radiologic simplu cu tomodensitometrie (scanner sau computer-tomografie) și rezonanță magnetică nucleară fac posibilă diagnosticarea precisă a majorității cazurilor de suferință discală.

În situații mai puțin clare se va putea recurge la alte mijloace de investigație, cum ar fi : sacoradiculografia, flebografia lombară și discografia.

Examenul radiologic standard este indispensabil precedând obligator alte explorări. El constă din minimum trei clișee efectuate în sarcină (ortostatism) :

— radiografia de ansamblu dorso-lombo-pelvină în incidență postero anterioară centrală pe L_4—L_5 ;

— radiografie de profil centrată pe L_4—L_5 ;

— radiografie de față cu raza oblic ascendentă pentru discul L_5—S_1 ;

Studiul radiologic va putea fi completat la nevoie prin grafii dinamice (lateroflexie dreapta și/sau stânga, anteflexie și retroflexie).

Conflictul disco-radicular se va traduce prin : scolioză, ștergerea lordozei și pensarea spațiului intervertebral (triada lui Barr).

Examenele radiologice menționate permit studierea anatomiei rahidiene cu evidențierea unor anomalii osoase constituționale sau câștigate care favorizează conflictul disco-radicular (stenoza canalului, anomalii de tranziție lombosacrată, artroză interapofizară posterioară sau

Scanned with OKEN Scanner

spondilolistezis) ca şi alte suferinţe osteoarticulare care stau la originea sciaticilor secundare simptomatice (leziuni neoplazice, spondilodiscite infecţioase ca şi alte modificări patologice sacroiliace).

Tomodensiomertia sau computer-tomografia este cunoscută n practica medicală curentă sub denumirea de „scanner" termen care de fapt indică aparatul cu care se face acest examen.

Scannerul permite studierea rahisului în plan paralel cu planul discal dacă înclinarea acestuia nu depăşeşte limitele tehnice ale aparatului (20 — 25° faţă de orizontală).

Tehnica acestei investigaţii se bazează pe studiul densimetric ale diferitelor structuri anatomice care ne oferă imagini tridimensionale „secţiuni anatomice" permiţând explorarea canalului lombar, a discurilor intervertebrale, a rădăcinilor nervoase şi a plexului lombosacrat de la emergenţa tecii lor durale până la ieşirea din gaura de conjugare.

Se pot pune astfel în evidenţă : protruzii, hernii discale, chiar foarte laterale, stenoze ale canalului lombar, articulaţiile interapofizare posterioare şi remanierea lor artrozică, fibroză postoperatorie. Inconvenientele metodei constau în faptul că : nu permite decât explorarea unei porţiuni foarte limitate de coloană, ultimele 2—3 discuri lombare, de asemenea nu permite studiul dinamic al rahisului, unele hernii reductibile pot scăpa, nu poate explora discurile lombosacrate foarte înclinate.

Sacoradiculografia ocupă un loc important în arsenalul investigaţiilor destinate fixării diagnosticului de hernie de disc făcând posibil studiul tecii durale şi a spaţiilor subarahnoidiene pe toată înălţimea rahisului lombar şi a conului terminal al măduvei.

Acest examen permite studiul dinamic al rahisului în lordoză, în sarcină, uşurând uneori depistarea protruziilor discale invizibile în decubit sau a canalului lombar strâmt.

În hernii discale, sacoradiculografia va evidenţia atât modificările fundului de sac dural cât şi a rădăcinilor.

Trebuie subliniat însă că acest examen este mai dificil, necesită internare şi se soldează relativ frecvent cu unele efecte secundare care de cele mai adeseori sunt benigne şi pasagere cum ar fi cefaleea şi rahialgii deşi, în mod excepţional, se poate solda şi cu arahnoidite sau chiar meningite.

Electromiograma şi electrodiagnosticul confirmă caracterul radicular al lombosciaticii şi precizează topografia suferinţei

Alte investigaţii mai puţin utilizate sunt :

— *rezonanţa magnetică*, metodă neinvazivă capabilă :să aprecieze gradul de degenerescenţă discală prin explorarea rahisului în trei planuri spaţiale : sagital, transvers şi frontal (cumulând în parte informaţii similare cu cele oferite de scanner şi radiculografie) permite recunoaşterea foarte precoce a unei spondilodiscite, identificarea unei tumori vertebrale sau a părţilor moi şi prin folosirea produsului de contrast magnetic injectat intravenos şi vizualizarea unei tumori intrarahidiene, intra sau extradurale ;

— *flebografia lombară* şi epidurografia, în prezent căzute în desuetudine datorită dificultăţii de execuţie şi caracterului agresiv ;

— *discografia* excepţional uzitată pentru diagnostic dar frecvent în cadrul nucleolizei înainte de a injecta papaina.

Investigaţiile paraclinice în lombosciatică vor fi utilizate succesiv începând cu examenul radiologic standard care elimină tumorile şi infecţiile, evidenţiază

Scanned with OKEN Scanner

pensările discale, căscări și artroze posterioare și precizează spondilolistezisul, lizaistmului, scolioza și anomaliile de tranziție.

În funcție de datele clinice prezentate se vor practica :

— tomodensiometria în lombagii mecanice și în unele cauze rare a lombalgiilor (anevrism aortic, tumori rahidiene sau extrarahidiene) ;

— rezonanța magnetică în tumori și infecții osoase, discale sau a părților moi și mai ales după operații de hernie de disc permițând studiul zonei discale operate și interpretarea recidivelor ;

— tomodensitometria și sacoradiculografia vor fi folosite (completându-se una pe alta) când se suspectează un canal lombar strâmt permițând studierea stenozei în trei planuri spațiale.

Examenele de laborator în lombosciatică sunt mai puțin importante în formele discale și foarte utile în cele secundare. În 50% din cazuri poate apare creșterea moderată a albuminelor din LCR determinată de inflamația meningoradiculară și congestia vasculară locală. VSH este nemodificată, creșterea valorilor pledează pentru sciatica secundară.

Diagnosticul topografic radicular al lombosciaticii se face ținând cont de localizarea tulburărilor senzitive și motorii, iradierea durerii, prezența sau absența reflexului ahilian și examenul radiologic.

Forme clinice. Din punct de vedere evolutiv se pot diferenția *forme benigne* ce se vindecă în câteva zile sau săptămâni ; *forme de gravitate medie* la care simptomatologia se atenuează treptat și dispare în 2—4 luni ; *forme rezistente la tratament* ce pot dura luni a căror simptomatologie se accentuează în ortostatism, mers sau la efort și *forme cronice,* de lungă durată (ani de zile) caracterizate prin existența unui fond dureros, întrerupt uneori de perioade de acalmie.

Din punct de vedere patogenic și clinic se pot diferenția : *sciatica tânărului* caracterizată prin redoare lombară, rebelă la tratament ; *sciatica gravidelor* la care suferința discală este favorizată de hiperlordoză cu relaxare ligamentară și perturbarea circulației venoase intrarahidiene ; *sciatica hiperalgică* rezistentă la tratament care pune în discuție sciatica secundară ; *sciatică bilaterală* prin hernie dublă sau mediană voluminoasă ; *sciatică paralizantă* care se poate instala treptat sau brusc după efort și *sindromul de coadă de cal* determinat de cele mai adeseori de o hernie mare ce comprimă toate rădăcinile sacului dural determinând două simptome majore : hipoestezia în șa și tulburări sfincteriene. Sindromul este o urgență chirurgicală.

Diagnosticul diferențial se va face cu alte nevralgii de cauză discală ale membrului inferior : crural, femurocutanat, obturator ; cu lombosciatice secundare : Pott, cancer, epidurite, spondilodiscite, neurinom, spondilită anchilopoetică, spondilolistezis, osteoporoză, suferință coxofemurală ; boli vasculare ale membrelor inferioare (arterite, flebite) ca și pseudosciaticile nevroticilor (camptocormie) sau ale simulanților.

Diagnosticul diferențial (mai dificil) se va face și cu *stenoza canalului lombar,* manifestată prin claudicație intermitentă pe care o acuză aproximativ 1/3 din bolnavi, simptomatologia caracterizându-se nu atât prin durere, cât prin parestezii (furnicături, înțepături, amorțeală) însoțite de senzație penibilă de greutate și slăbiciune în membrele inferioare ce apar la mers și se atenuează treptat după mai multe minute de repaus. Cauzele stenozei pot fi constituționale (hipertrofia ma-

Scanned with OKEN Scanner

selor articulare, sau pedicul și lamele vertebrale scurte) sau câștigate prin dezvoltarea artrozei interapofizare posterioare, îngroșarea și calcificarea ligamentului galben sau spondilolistezis. Hiperostoza vertebrală, maladia Paget, artropatia tabetică a rahisului, spondilita anchilopoetică sau grefele osoase pot determina și ele stenoza canalului lombar.

Tratamentul sciaticelor vertebrale va fi complex (postural, medicamentos, balneofizical și chirurgical).

Obiectivele terapeutice urmărite sunt : combaterea durerii și a contracturii musculare, sedare nervoasă, corectarea pozițiilor vicioase și întărirea musculaturii de sprijin a coloanei vertebrale.

Se recomandă repaus pe pat semitare în decubit dorsal. În formele hiperalgice bolnavul va beneficia de poziția în „cocoș de pușcă" sau „superrepaus".

Deși în prezent performanțele tehnicilor neurochirurgicale de tratament „direct" a herniilor discale au progresat mult (chimionucleoliza sau nucleotomia percutană), totuși nu se renunță la un tratament inițial cu antiinflamatorii deoarece în majoritatea cazurilor factorul inflamator este singurul responsabil al durerilor.

Chimioterapia constă în administrarea de preparate antialgice și AINS (Aspirină, Fenilbutazonă, Indometacin, Piroxicam, Diclofenac, Paduoden), decontracturante (Clorzoxazon, Mydocalm, Diazepam). Preparatele cortizonice vor fi administrate mai ales local (infiltrații paravertebrale, epidurale, de ligament galben, primă gaură sacrată sau chiar intradurale).

Odată cu depășirea episodului acut vom asocia la chimioterapia antiinflamatorie și antialgică, *electroterapie* (curenți dinamici, ionogalvanizări cu procaină sau calciu) și *termoterapie* blândă (solux, băi de lumină parțială, parafină). Ulterior, paralel cu diminuarea durerilor și a contracturii, vom trece la *vibroterapie ultrasonică*, duș subacval, *kinetoterapie în piscină*, băi minerale, împachetări cu nămol și *gimnas-*

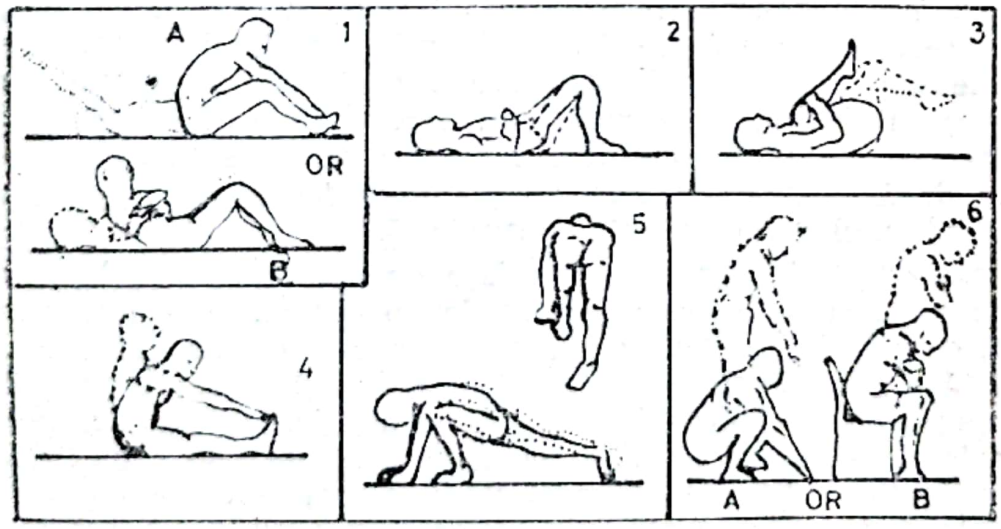


Fig. 8.27. Programul de exerciții de gimnastică (Williams).

tică medicală gradată progresiv (Williams) (fig. 8.27). Unele lombosciatici discale trenante sau/și cu dureri reziduale beneficiază de *manipulații vertebrale* care reprezintă o manevră ortopedică utilă nepericu-

Scanned with OKEN Scanner

loasă, indoloră, menită să corijeze dezordinile osteoarticulare rahidiene de natură mecanică.

Aceleaşi rezultate pozitive se pot obţine prin tracţiuni sau mai ales autotracţiuni vertebrale care determină lărgirea spaţiului intervertebral, a intervalului dintre articulaţiile posterioare şi dintre apofizele spinoase contribuind la întinderea ligamentului galben cu inducerea în interiorul discului interesat a unei presiuni negative care eventual va „absorbi" materialul nuclear herniat.

În primele săptămâni după reluarea activităţii bolnavul va purta lombostat (care poate fi confecţionat şi din „răşină termomulabilă") sau brâu de contenţie lombară a cărui scop nu este de a „susţine" coloana ci de a :

— împiedica mişcările de flexie, extensie şi rotaţie a segmentului lombar inferior ;

— compensa o eventuală deficienţă a musculaturii abdominale ;

— exercita un stimul proprioreceptiv continuu cu scop dublu, antialgic şi de corijare a lordozei.

Prevenirea algiei rahidiene, veritabil „mal du siècle", în activitatea profesională este posibilă prin :

— evitarea sarcinilor mai grele de 55 kg pentru bărbaţi şi 25 kg pentru femei ;

— imprimarea unui ritm de lucru corect în poziţie neobositoare ;

— evitarea poziţiilor de anteflexie, chiar cu eforturi relativ mici, cu scopul de a proteja joncţiunea lombosacrată prin „blocarea" reflexă a zonei ce se poate realiza prin control proprioreceptiv şi educarea gesticei de lucru care frecvent este cauza rahialgiilor denumite de anglosaxoni „Work-related-diseases" (maladie determinată de muncă).

Tratamentul chirurgical se recomandă în sciaticile paralizante, în cele hiperalgice sau cu evoluţie prelungită peste 3 luni neinfluenţate de tratament.

Postoperator se recomandă efectuarea unui tratament complex recuperator cu reluarea progresivă a activităţii profesionale.

In ultimii 20 de ani a fost introdusă în practică chimionucleoliza herniilor discale de volum mic şi mijlociu (eficace în 60—75 % din cazuri). Nucleoliza se va practica numai după eşecul unui tratament medical bine condus (aproximativ două luni). Se aplică în condiţii de spitalizare şi constă din injectarea intradiscală (pe cale posterolaterală) sub control fluoroscopic de chimopapaină, enzimă derivată din papaia ce depolimerizează proteoglicanii discului respectând colagenul. După nucleoliză discul este mai suplu şi la câteva săptămâni înălţimea acestuia diminuă, scăzând astfel şi compresiunea pe rădăcinile nervoase ceea ce va uşura durerea.

Selectarea bolnavilor se va face foarte riguros. Indicaţiile se vor limita la lombalgii acute trenante şi recidivante prin hernia mediană şi la lombalgia izolată când este sigur de originea discală manifestată printr-un sindrom rahidian cu un Lasègue lombar uni- sau bilateral. Se va ţine cont de contraindicaţiile chimionucleolizei : laminectomie sau chimionucleoliză anterioară, deficit neurologic, tumori rahidiene, stenoză rahidiană, spondiolistezis, hernii discale multiple sau voluminoase, hernii excluse, hernii cu ruperea inelului fibros şi exteriorizarea ţesutului nuclear, algii severe, diabet, sarcină.

Nucleoliza va fi precedată de tamodensiometrie şi sacoradiculografie pentru precizarea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

O altă metodă percutantă aplicată în ultimii 5—6 ani este disecectomia percutană. A fost practicată prima dată de Hijikata în 1975 (discectomie percutană manuală). Onik și col. în 1985 introduc tehnica discectomiei percutane automatizate.

Principiul metodei este extracția mecanică prin fragmentare și aspirarea unei părți din nucleul pulpos antrenând astfel decompresia discului și herniei. Tehnica constă în introducerea în interiorul discului pe cale posterolaterală a unui tub subțire prevăzut cu nucleotom.

Discectomia este rezervată lombalgiilor prin hernie discală sau sciaticelor monoradiculare neparalizante produse prin hernii mici sau mijlocii, dar numai după eșecul unui tratament medical.

Atât nucleoliza cât și nucleotomia îndepărtează riscul fibrozei epidurale postoperatorii, una din cauzele eșecului tratamentului chirurgical al herniei de disc ce poate determina o sciatică cronică.

Tot o realizare terapeutică recentă este utilizarea laserului (încă relativ limitată) în patologia discală în vederea unei decompresii discale nenocive.

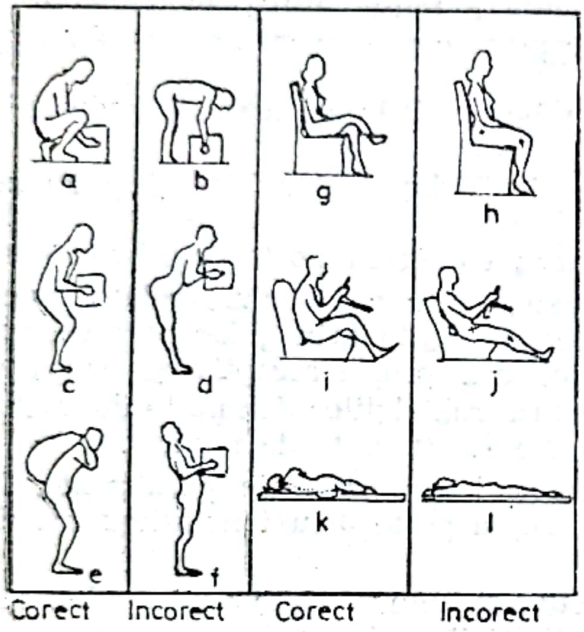


Fig. 8.28. Schema practică a educației posturale (Williams).

Profilaxia recidivelor se va face prin cure balneare și protejarea coloanei prin ameliorarea factorului musculo-ligamentar, reechilibrarea curburilor, fortificarea musculaturii abdominale și evitarea eforturilor și a factorilor reumatogeni. Bolnavul va ridica obiecte prin flectarea genunchilor, va sta pe scaun cu genunchii mai sus decât articulația șoldului, va evita anteflexia (fig. 8.28). Figurile a, c, e, g, i, k reprezintă poziții și mișcări corecte, iar b, d, f, h, j, l, incorecte.

COLAGENOZE (CONECTIVITE)

Constantin I. Negoiță
Georgeta Datcu
Mihai Ardeleanu

Termenul vechi de *colagen* („care produce gelatină" sub influența căldurii în mediul apos) a fost reactualizat în 1941 de autorul german Klemperer, care a reunit, sub noțiunea de boli ale colagenului (colagenoze), mai multe afecțiuni în care leziunea își are sediul în țesutul conjunctiv, alcătuit — după cum se știe — din 3 elemente : *celule* (fi-

Scanned with OKEN Scanner

brolaşti, chondroblaşti, osteoblaşti, histiocite şi mastocite), *fibre* (de colagen, de elastină şi de reticulină) şi o *substanţă „fundamentală"*, o matrice amorfă, ce conţine acid hialuronic, acizi condroitinsulfurici, glucoză/galactozamine şi heparină. Colagenul, o scleroproteină, din punct de vedere chimic are ca particularitate specifică secvenţa elementară : glicină-prolină-hidroxiaminoacizi (în special hidroxiprolină) iar din punct de vedere fizic o structură spiralată. Klemperer şi colaboratorii au observat în lupusul eritematos diseminat (LED) predominanţa *„degenerării fibrinoide"* (descrisă de Klinge) şi a considerat-o drept leziune morfologică comună bolilor de colagen, în care iniţial a inclus : LED, dermato- şi polimiozita, sclerodermia şi periarterita nodoasă. Klemperer atrăgea însă atenţia că prezenţa degenerării (necrozei) fibrinoide nu are valoare etiologică, ci doar de concept. Ulterior, alţi autori au introdus în boli de colagen (colagenoze sau mai corect, conectivite) alte numeroase boli : granulomatoza Wegener, arterita Horton (cu celule gigante), purpura trombotică trombocitopenică, endocarditis fibroplastica Löffler, paniculitis Christian-Weber ş.a. ba chiar într-un sens larg au fost incluse şi reumatismul articular acut şi poliartrita reumatică.

Diferite ca natură şi chiar leziuni anatomopatologice, colagenozele au elemente comune (tabel 8.12). În tratarea subiectului, vom dezvolta doar cele mai importante entităţi nosologice din cadrul conectivitelor, iar noţiunea de „vasculită" va fi discutată mai departe.

Tabel 8.12

Elemente comune în colagenoze

— imunologic : reacţia antigen-anticorp, formarea de complexe imune circulante
— clinic : atingeri articulare, cutanate şi multiviscerale (vase, inimă, rinichi, musculatură scheletică, sistem nervos)
— terapeutic : efectul bun (nu vindecarea) al corticoizilor (derivaţi) şi imunosupresivelor, ca şi al unor citostatice

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC
(lupus eritematos diseminat)

Este o boală autoimună sistemică cronică ce afectează ţesutul conjunctiv şi numeroase organe.

Frecvenţa. În populaţia generală incidenţa este de circa 0,1‰. Este de notat preponderenţa feminină netă (85%), cu maximum de frecvenţă între 20 şi 40 de ani (fig. 8.29).

Etiologie. Diverşii agenţi incriminaţi (fizici, chimici, bacterieni, virali) nu sunt consideraţi factori cauzatori ai bolii.

Patogenia. LED reprezintă o agresiune comună, la bază aflându-se autoantigenele dobândite. Rezultă o exacerbare a imunităţii umorale cu inhibarea imunităţii mediate celular. Se acceptă de către majoritatea autorilor că este un exemplu de supresie a mecanismului inhibant al celulelor T asupra funcţiei celulelor B, funcţie care devine anarhică cu formarea de anticorpi împotriva componentelor intranucleare : ADN, nucleo- şi ribonucleoproteine. Anticorpii nu sunt ofensivi prin ei înşişi, ci după cuplarea cu antigenele respective, cu fixare pe membranele bazale glomerurală şi vasculară sau pe elemente figurate

Scanned with OKEN Scanner

ale sângelui ; la formarea agregatelor imune contribuie și activarea sistemului complementului. Boala autoimună este deci autoîntreținută,

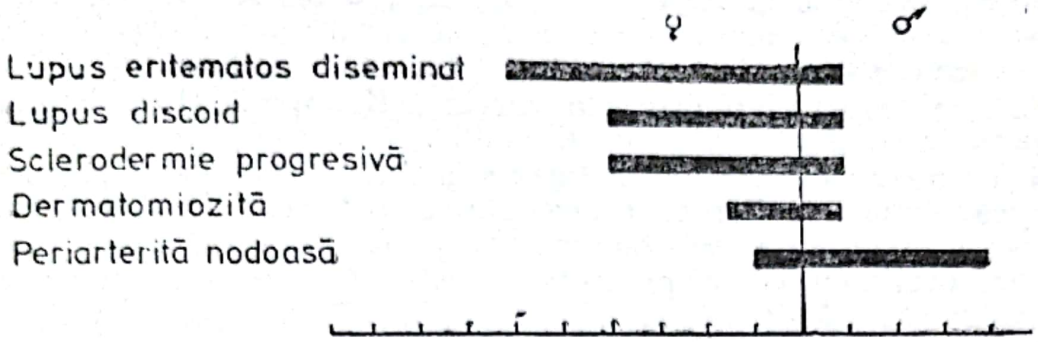


Fig. 8.29. Repartiția pe sexe a colagenezelor.

prin eliberarea continuă a autoantigenelor consecutiv lezării nucleare.

În afara lupusului cu etiologie necunoscută se constată tot mai frecvent cazuri de *LED secundar*, consecutiv administrării a numeroase medicamente. La hidralazină, de exemplu, s-au descris două faze :

— faza reumatoidă, cu artralgii și artrită (precoce) ;

— faza febrilă, cu caracterele bolii lupice, cu atingeri sistemice.

Anatomia patologică are caracter polimorf : ceea ce este comun în afectarea cutaneo-viscerală este *necroza fibrinoidă* (în vase și pe suprafețele seroase). Leziunile vasculare îmbracă aspect de *vascularită* generalizată a vaselor mici, cu depunere de material fibrinoid în tunicile vasului și proliferare fibroblastică. Tegumentul are epiderm atrofiat, derm cu leziuni inflamatorii ; lupusul discoid cuprinde și hiperkeratoza epidermului. La joncțiunea dermoepidermică există depozite de IgG și C'3. Prezența *corpilor hematoxilinici Gross* (nuclei lezați, rămași în țesuturi) este de asemenea specifică. Rinichiul este afectat în 90—100% (studii bazate pe PBR). Există proliferare segmentară sau difuză, îngroșare a MBG (*„wire loop"* = ansă de sârmă), corpi hematoxinici care conțin ADN, gammaglobulinele, nucleoproteinele. Cordul conține, în afară de necroza fibrinoidă cvasiconstantă, endocardita abacteriană, verucoasă *(tip Libman și Sacks)*, cu vegetații de 1—4 mm. Incidența pericarditei (fibrinoase) ajunge la 65%. Leziunile pleurale sunt similare cu ale altor seroase. Modificările pulmonare sunt nespecifice, interstițiale. Sinoviala articulară este acoperită de depozite fibrinoase, cu alterare variabilă a cartilajului articular.

Tabloul clinic. Boala debutează adesea prin atingerea unui singur organ sau sistem, printr-o manifestare hematologică sau umorală izolată.

Debutul articular se petrece în 35—48% din cazuri, în timp ce leziunile cutaneo-mucoase sunt inițiale în 15—20% (Dubois). Pacienții se pot consulta prima dată pentru nefrită, pleurezie, febră, manifestări nervoase, fenomen Raynaud, pericardită. Lupusul discoid cronic poate evolua spre un LED, condiționat fiind și de expunerea la radiații solare sau ultraviolete.

Simptome generale : febra, astenia și scăderea ponderală sunt fără caracter de specificitate.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările articulare pot fi asemănătoare cu artrita reumatoidă dar pot fi atinse și articulațiile mari ; leziunile osoase (necroza aseptică și deformările) sunt totuși rare.

Manifestările cutanate pot fi atât de tipice, făcând posibil un diagnostic prin inspecție : în faza acută apar eritem și edem pe ariile malare și rădăcina nasului („vespertilio"), care nu lasă cicatrice ; în faza cronică se notează telangiectazii, cicatrice, pete pigmentare. Expunerea solară provoacă adesea exacerbarea manifestărilor cutanate ; se pot limita câteodată doar la eflorescențe puțin specifice (de ex. la degete), în special în părțile descoperite.

Manifestările renale prezintă importanță prin frecvența lor (cca. 50—60% din cazuri) și gravitate. În forma ușoară, mezangială, proteinuria poate constitui unica manifestare, ulterior instalându-se hipertensiune arterială, un sindrom nefrotic sau insuficiență renală. Puncția biopsie renală deosebește, pe bază de criterii histologice, 6 clase în nefrita lupică (tabel 8.13), conform clasificării OMS (1987). Forma proliferativă, în special cea difuză (clasa IV), prezintă cea mai mare gravitate.

Tabel 8.13

Clasificarea nefritei lupice

Clasa	Particularități histologice	Frecvență
I	Rinichi de aspect normal	1%
II a	Depuneri mezangiale	26%
II b	Hipercelularitate mezangială	
III	Glomerulonefrită proliferativă segmentară, focală	18%
IV	Glomerulonefrită proliferativă difuză	38%
V	Glomerulonefrită membranoasă	16%
VI	Glomerulonefrită sclerozantă cronică	2%

OMS, 1987

Manifestările cardiace cuprind apariția suflurilor (endocardită abacteriană), dispnee, galop (mio-, pericardită). Se va elimina endocardita infecțioasă prin hemoculturi.

Manifestările neurologice sunt expresia angeitei la nivelul SNC. Se pot constitui focare de encefalomalacie, hemoragie sau lacună, hematoame subdurale ; după localizare acestea pot duce la diverse plegii și pareze, crize de nistagmus, mișcări coreiforme, epileptice.

Leziunile retiniene („cytoid bodies") afectează vederea. Hepatomegalia este consecința afectării organului respectiv.

Tabel 8.14

Semne biologice în LED

Accelerarea VSH	84%	Anticorpi antinucleari	99%
Anemie	72%	Celule LE	60—80%
Leucopenie	61%	Creșterea gammaglobulinelor	70%
Trombocitopenie	15%	Prezența factorului reumatoid	20%
Coombs direct pozitiv	14%	Scăderea complementului	75%
		Reacții sifilitice „fals pozitive"	15%

modificat după Dubois

Scanned with OKEN Scanner

Testele de laborator arată anemie normocromă, normocitară, câteodată de tip hemolitic, cu test Coombs direct pozitiv; leucopenia traduce limfopenie; trombocitopenia se poate însoți de hemoragii posibile și prin anticorpi față de factorii VII, IX, X) (tabel 8.14).

Teste imunologice. Sine qua non pentru diagnostic este prezența anticorpilor asupra antigenelor nucleare (ADN mono-și bicatenar, dezoxiribonucleoproteine, ARN, ribozomi). Titrul lor crește semnificativ în exacerbările bolii. Testul la îndemână rămâne evidențierea celulelor lupice *(celule Hargraves,* polinucleare neutrofile care au fagocitat alte celule). Serul bolnavilor are capacitatea de nucleoliză prin prezența unui factor opsonizant *(factor Haserick).* Polinuclearele fagocitează nucleii lezați de factorul antinuclear, nucleii lezați pot rămâne în țesuturi *(corpi Gross).* Fenomenul LE (fig. 8.30) poate fi evidențiat în sânge, măduvă, lichidele seroaselor, LCR. Este obligatorie repetarea testului.

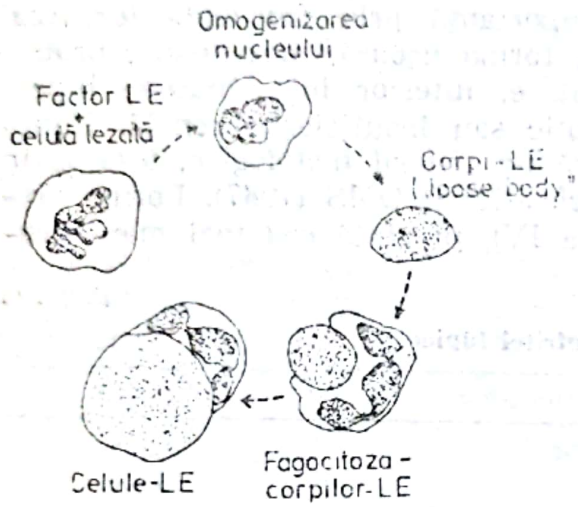


Fig. 8.30. Formarea celulei lupice (fenomenul LE).

Teste „fals pozitive" apar în:

— alte colagenoze: sclerodermie, dermatomiozită, artrită reumatoidă;

— unele hemopatii: anemie Biermer, leucoze;

— mielom mlutiplu, amiloidoză.

Diagnosticul se bazează pe prezența semnelor și simptomelor descrise, la o femeie de vârstă tânără sau medie. Reproducem în tabelul 8.15 criteriile ARA pentru diagnosticul de LED, modificate în 1982.

Tabel 8.15

Criteriile ARA pentru diagnosticul LED

1971	1982
1. Eritem facial	1. Erupție facială
2. Lupus discoid	2. Lupus discoid
3. Sindrom Raynaud	3. Fotosensibilitate
4. Alopecie	4. Ulcere orale
5. Fotosensibilitate	5. Artrită
6. Ulcerații buco-nazale	6. Proteinurie (0,5 g/zi sau cilindri celulari
7. Artrită fără deformații	7. Convulsii/psihoze
8. Prezența celulelor LE (2)	8. Pleurită/pericardită
9. Serologie sifilitică „fals pozitivă" constantă	9. Anemie hemolitică/limfopenie/leucopenie/trombopenie
10. Proteinurie (3,5 g/24 h)	10. Anticorpi anti-ADN sau prezența celulelor LED sau o reacție serologică „fals pozitivă" pentru lues
11. Cilindrurie	11. Testul de fluorescență pentru anticorpi antinucleari pozitivi
12. Pleurită/pericardită	
13. Psihoză/convulsii	
14. Anemie hemolitică cu leucopenie/trombopenie	

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele lupice medicamentoase cuprind manifestări clinice uzuale cu excepția afectării cerebrale și renale. Exemplele sunt numeroase și gama lor crește : hidralazina, procainamida, izoniazida, unele anticonvulsivante, fenotiazinele, levodopa etc. ; penicilina, sulfonamidele pot exacerba un LED preexistent.

Evoluția și prognosticul cuprind remisiuni și recăderi spre sfârșit fatal. Până în 1948 mortalitatea era 100% la un an de la debut ; anii 1955—1956 notează o supraviețuire de 50% la 4 ani, iar recent se raportează supraviețuiri de 90% la 10 ani. Remisiunile sunt de luni, rareori ani. Factorii precipitanți ai recăderii sunt expunerile la soare, infecții, medicamente.

Tratament. Neavând un tratament cauzal, medicația în lupusul eritematos sistemic trebuie adaptată formei clinice respective : în formele ușoare, manifestate doar prin artralgii sau sindrom Raynaud, antiflogisticele nesteroide, antagoniștii calciului pot satisface ; formele severe cu manifestări viscerale și evoluție progresivă, în pusee repetate, implică medicație imunosupresivă, eventual citostatice sau plasmafereză. Printre complicațiile sistemice, nefrita lupică este redutabilă, ca și atingerile sistemului nervos central. Puncția biopsie renală informează asupra prognosticului (nu cu privire la răspunsul terapeutic), manifestările nervoase difuze sunt parțial sau total reversibile prin doze mari de corticosteroizi, în timp ce manifestările focale, în relație cu trombozele vasculare, sunt greu de influențat.

Corticosteroizii, folosiți curent, amendează repede tabloul clinic (febra, artralgiile, manifestările cutanate) ; doza inițială zilnică, 50—100 mg prednison (sau echivalențe), se reduce treptat în câteva săptămâni (dat fiind riscul efectelor adverse), la doza de întreținere — 10—15 mg pe zi. La nevoie, pentru micșorarea dozei de corticosteroizi, se poate combina cu azathioprin (Imuran), 2—3 mg/kg și pe zi.

Neexistând o influență certă asupra împiedicării progresiunii bolii (plus riscul efectelor adverse) prin corticosteroizi, se poate recurge ca tratament de durată, la o cură de antimalarice : hidroxiclorochină, începând cu 400—600 mg/zi și reducând treptat la 100—200 mg/zi, după 3 luni. Din cauza posibilelor complicații oculare (retinopatie), nu se va depăși doza totală de 200 g în 2—2,5 ani (doza zilnică medie 200 mg).

În nefrita lupică — ca și în cazul complicațiilor nervoase — se impune a se trece la folosirea ciclososfamidei, cca. 10 mg/kg, timp de o lună (controlul numărului de leucocite — nivel limită 2 000/mmc) Unele rezultate încurajatoare s-au publicat în ultimii ani prin utilizarea așa zisei „sincronizări“ a plasmaferezei cu ciclofosfamida, doză masivă inițială — 1 200 mg/m², scăzând rapid la doza de întreținere, timp de 6 luni. S-au putut obține astfel remisiuni de durată (cca. 4 ani).

Complicațiile nervoase focale, cu riscul tromboemboliilor, cer asocierea anticoagulanetelor (heparină, marcumar, asasantin).

Un rol auxiliar revine combaterii hipertensiunii arteriale prin antihipertensive, a dislipidemiei prin hipolipemiante sau folosirii inhibitorilor ACE, în prezența nefritei lupice.

Scanned with OKEN Scanner

POLIMIOSITIS ȘI DERMATOMIOSITIS

Polimiozita (PM) constă într-o inflamație difuză a mușchilor scheletici, de cauză necunoscută („miopatie inflamatorie idiopatică"); în dermatomiozită (DM), la manifestările musculare se asociază modificările cutanate. Afecțiunea este rară (7 cazuri la 1 milion locuitori — Messner), întâlnindu-se la orice vârstă, predilect între 30—40 ani când se asociază un cancer (mai ales după 5 ani). mai frecvent la femei. Următoarea sistematizare (tabel 8.16) propusă de Bohan și Peter este, în genere, acceptată :

Tabel 8.16

Clasificarea polimiozitei-dermatomiozitei

Tip I	— polimiozita adultului
Tip II	— dermatomiozita tipică a adultului
Tip III	— polimiozită sau dermatomiozită, însoțite de cancere
Tip IV	— dermatomiozită și polimiozită la copil
Tip V	— polimiozită și dermatomiozită, asociate cu alte colagenoze

Anatomopatologic se constată o combinație între *leziunile inflamatorii ale mușchilor scheletici* (tumefierea, fragmentarea și atrofia fibrelor musculare striate) și *leziuni ale interstițiului* (edem, infiltrat inflamator cu celule rotunde). În dermatomiozită, epidermul este subțiat, atrofic, iar țesutul subcutanat edematos (în zona atinsă). Membrana bazală este redusă, nu se colorează pentru imunoglobuline (în contrast cu LES). Este important de reținut : inițial, în 15 % lipsesc modificările histopatologice și doar în 50 % din cazuri aspectul este tipic la biopsia musculocutanată.

Patogenetic, datele acumulate sunt încă neconcludente. Se admite că leziunea musculară este produsă printr-un proces de imunitate mediată celular. În țesutul inflamat predomină limfocitele și macrofagele. Limfocitele posedă citotoxicitate și eliberează limfotoxine, limfokine. Cât privește rolul anticorpilor el este neclar. Interpretarea prezenței anticorpilor antimioglobină — în 2/3 din cazuri — este incertă : reprezintă un factor primar sau secundar ?

Tablou clinic. Debutul este adesea insidios (mai rar acut, brusc) cu slăbiciunea mușchilor proximali ai centurilor scapulară și pelvicrurală (simetric), cuprinzând apoi umerii, antebrațele, flexorii gâtului. Astfel, ca simptome precoce, sunt de reținut : dificultatea de a se ridica de pe scaun, de a se pieptăna sau urca scări (Messner). Prinderea mușchilor faringieni este responsabilă de apariția unor tulburări ca disfagie, disfonie, disartrie. Cu totul la început, tulburările musculare pot fi minime (redoarea sau durerea, contractura musculară apare tardiv). În cca. 1/4 din cazuri, artralgii (în formele „de trecere", spre alte colagenoze, pot imita o poliartrită reumotoidă sau LES — deci adevărate artrite). Debutul acut este similar cu acela al unei boli grave, în care febra, slăbirea și durerile musculare și articulare sunt pe prim plan. Prezența dermatitei este dominată de eritem cutanat și edem.

Eritemul cutanat prinde fața și pleoapele superioare, fiind singur sau însoțit de un discret edem : „liliaceu" periorbitar, heliotrop (15 % c.) ;

Scanned with OKEN Scanner

alteori eritem mai închis la culoare *„în ochelari"*. Sediul poate fi și fruntea, gâtul, zonele descoperite, coate sau genunchi. La mâini, fie benzi roșii (striații) pe suprafețele extensoare ale articulațiilor mici ale degetelor, fie pete localizate *„de albastru"*; la nivelul acestor articulații (sau pe corp). Roșeață (cu/telangiectazii) la rădăcina unghiilor, cu durere vie la impingerea matricei unghiale *(semnul manichiurei)*. Edemul (discret) atinge fața și membrele : este elastic, poate simula caracterele dintr-o sclerodermie. Sindromul cutaneomucos se completează uneori în DM prin somatită eritematoasă, leziuni aftoide și edem faringolaringian. (Atingerea mușchilor faringelui, laringelui sau respiratori determină disfagie — 30% c. — tulburări de fonație și dispnee).

Manifestări viscerale : cardiace (alterații electrocardiografice ca microvoltaj, blocuri de ramură, tulburări de repolarizare), *pulmonare* (infecții pulmonare, embolii pulmonare, cancer bronșic, fibroză interstițială), *digestive* (disfagie, colici abdominale, diaree). *Sindromul Raynaud* se întâlnește adeseori (atingere vasculară).

În PM și mai ales DM adultului (între 50—60 ani), frecvența asocierii unui cancer este mare : 10—20%. De obicei DM (sau PM) precede simptomatologia cancerului, intervalul descoperirii fiind cam un an. Cele mai dese localizări ale cancerului, sunt : sânul, ovarul, stomacul ; mai rar, pulmonul sau colonul — rectul. Metodele depistării prin teste „screening" au fost descurajatoare.

Laborator. Date valoroase afirmării diagnosticului de PM sau DM aduc : accelerarea importantă a VSH. creșterea semnificativă a enzimelor serice (fosfocreatinkinaza, aldolaza și transaminazele), eliminarea creatinei urinare peste 100 mg/zi, prezența în ser a mioglobinei, alterații de tip miogen pe electromiogramă și, în ultimă instanță, biopsia musculocutanată, care arată o miozită parenchimatoasă cu reacție inflamatorie în țesutul interstițial.

Diagnosticul pozitiv pleacă de la starea generală mult alterată și manifestările musculocutanate, și se argumentează prin creșterea VSH, a enzimelor serice FCK, TGO și TGP, aldolaza, creatinurie mărită și biopsie musculară evocatrice. *Diagnosticul diferențial* se face cu miopatiile de origine neurologică, trichinoza. polimialgia reumatică, miopatia paraneoplazică, tendonomiopatia generalizată.

Prognosticul este grevat de apariția unui cancer, a unei infecții (adesea pneumonii) sau complicații din partea inimii (miocardită). Supraviețuirile la 5 ani (tratament cortizonic corect !) se cifrează în jur de 80%. Oricum, prognosticul rămâne sever.

Tratamentul cuprinde :

a) *măsuri generale*. În puseele acute : repaus la pat, în poziție corectă ; mai târziu, gimnastică medicală (nu se va face masaj !) ;

b) *medicație :* Prednison 60—100 mg/zi (în cazuri severe 1,5 mg/kg/zi) până la dispariția semnelor musculare (cca. 4—6 săptămâni) ; descreșterea dozelor foarte lentă, cam 5 mg la 2 săptămâni ; orice scădere prea rapidă duce la recidivă ; se vor urmări enzimele serice și atunci când ele cresc, se va mări doza din nou. După aproximativ 20 luni se va ajunge la doza de întreținere 10—20 mg/zi, care va fi menținută 2—4 ani.

— Imunosupresoare : fie azathioprin (Imuran) 2—2,5 mg/kg pe zi, fie ciclofosfamidă 0,4—0,8 mg/kg, pe cale i.v. la 7 zile interval ; re-

Scanned with OKEN Scanner

zultate discutabile. În caz de eșec cu medicația. eventual drenaj al lui ductus thoracicus.

SCLERODERMIA PROGRESIVĂ
(scleroză sistematică progresivă)

Sclerodermia progresivă (generalizată) constă într-o induratie a pielii și țesutului conjunctiv subcutanat, difuză sau localizată, atingând în special degetele (sclerodactilie), fața și părțile superioare ale toracelui (rar membrele inferioare), la care se asociază atingeri viscerale digestive, pulmonare, cardiovasculare și renale. Ea trebuie diferențiată de la început de sclerodermiile circumscrise (localizate), fără manifestări sistemice (adevărate dermatoze) și de pseudosclerodermii (sau stări sclerodermiforme), cum ar fi sclerodermul lui Buschke, scleromixedem sau sindromul Werner (sclerodermie cu cataractă).

Sclerodermia progresivă constituie o entitate distinctă între colagenoze, ocupând ca frecvență al doilea loc după LED. Se apreciază că 3—5 cazuri noi de scleroză sistemică apar anual la 1 milion locuitori. Este de 3—4 ori mai frecvent întâlnită la femei față de bărbați, mai ales între 35—55 ani (doar 8% din cazuri debutează în primii 20 ani ai vieții).

Patogeneza. Cauza este obscură iar invocarea mecanismului imunologic încă obiect de cercetare. Două fapte se pot afirma : *anomalia vasculară* și *depunerea excesivă de colagen*. Se pare că anomalia vasculară este primară în patogeneza sclerozei sistemtice. În adevăr, fenomenul Raynaud, atât de des întâlnit. se traduce printr-o micșorare a fluxului sangvin la pielea vârfului degetelor, iar în mușchi numărul capilarelor este mult redus ; vasele mici, de la matricea unghiei, sunt reduse ca număr și dilatare. Îngustarea sau obliterarea arteriolelor sunt responsabile de hipovascularizația pielii și organelor. Depunerea excesivă de colagen este urmarea proliferării fibroblaștilor în vase și interstițiu. De remarcat absența unor anomalii calitative ale colagenului, felul și secvența aminoacizilor, solubilitatea colagenului sau proprietățile sale fizicale fiind normale. Activitatea prolin-hidroxilazei protocolagenului este mărită iar fibroblaștii din piele, în cultură, conțin mult colagen.

Implicarea sistemului imun în sclerodermia progresivă are unele argumente : izolarea de limfokine ce stimulează producția colagenului de către fibroblaști cu putere keratolitică ; monocitele, la rândul lor, cultivate în prezența colagenului, produc un factor chemotactic pentru monocit ; în serul-plasma bolnavilor cu sclerodermie progresivă s-a găsit un factor pentru celulele endoteliale din cultură (E. Harris Jr) ; apariția de autoanticorpi.

S-au discutat și unii factori profesionali : mineritul, clorura de polivinil.

Morfopatologie. Numitorul comun îl constituie scleroza, atât a pielii și țesutului subcutanat, cât și a viscerelor. *Pielea* prezintă infiltrat limfoplasmocitar, cu edem și proliferare a colagenului ; benzi de colagen în țesutul subcutanat fixează pielea pe țesutul subjacent ; în timp,

Scanned with OKEN Scanner

atrofia dermului. *Esofagul* este atins în 2/3 din cazuri : anomalii ale vaselor mici ulcerații ale mucoasei și atrofia musculării, elemente histopatologice ce se pot întâlni și în restul tractului gastrointestinal. *Pulmonii* suferă o îngroșare a membranei alveolare (funcțional exprimată prin bloc alveolocapilar) și fibroză peribronșică, ruptura septurilor alveolare și fibroză interstițială. *Inima* este sediul unei fibroze miocardice interstițiale (ce prinde și sistemul specific, dând aritmii), edem, pericardită fibrinoasă și atingeri ale coronarelor. *Rinichii* (atinși în cca. 50% c.) manifestă îngroșarea membranei bazale, necroza arteriolelor (inclusiv glomerulare) și arterelor interlobulare, similare celor din hta malignă. *Ficatul* (rar afectat) : colestază și congestie pasivă cronică. În *sinovială* se găsesc edem, fibroză și depozite fibrinoase. Leziunile *arteriolare* — îngroșare concentrică acelulară a intimei și îngustarea/ocluzia lumenului — sunt ubiquitare : în piele și mușchi, dar și organele interne, cum ar fi tractusul gastrointestinal, rinichi, inimă, mușchi, sinovie. vasa vasorum și sistemul nervos central.

Tablou clinic. Debutul se face prin fenomenul Raynaud, putând precede cu ani de zile boala propriu-zisă : crize de ischemie (declanșate de frig adesea), degetele devenind reci și albe („digitus mortuus"), alternând, între crize, cu un aspect net cianotic. Cu timpul, apar alte modificări la degete : extremitatea lor se efilează, unghiile se încovoaie, iar la pulpa degetelor apar mici ulcerații, ca mușcături de „șobolan" *(Rattenbisse)*; ele iau o poziție vicioasă, fiind fixate în flexie. La radiografie, falangele terminale apar distruse (osteoliză), dând aspect de *„acadea ruptă"* extremităților degetelor. Între timp, apar modificări la față : pielea scleroatrofică, fixată pe planurile profunde (nu se poate încreți), cu narine înguste și nas alb, ascuțit, pleoape retractate, buze subțiate și micșorarea deschiderii gurii (microstomie) dau — mai ales în stadiile avansate — un aspect de *mască*, de *figură bizantină*. De adăugat la aceste semne cutanate și tulburări de pigmentare (vitiligo) și telangiectazii. Observarea de concrețiuni calcare în țesutul subcutanat și aponevroze (palpabile pe fața de extensie a membrelor și pulpa degetelor) — așa-zisul *sindrom Thibierge-Weissenbach* (cca. 12% c.) — realizează, în asociere cu sindromul Raynaud, sclerodactilie și telangiectazii — un complex caracteristic denumit în literatura anglo-saxonă CRST *(calcinosis, raynaud, sclerodactilie, telangiectazii)*. Progresivitatea procesului de scleroză cutanată, atingerile articulare (50—60% din cazuri) — artralgii migratorii (fixe sau poliartrită) —, osteoporoza localizată la falange (rar în alte teritorii) și frecvența atingerii mușchilor striați scheletici (diminuarea forței musculare, induratie și atrofie) ajung să limiteze mult mobilitatea bolnavilor.

Acestor semne cutanate, musculare și osteoarticulare, li se asociază variate manifestări viscerale (cele *digestive* sunt pe primul plan) :

— *disfagia*, expresie frecventă a tulburărilor de motilitate a esofagului (în 2/3 c. după Mayo Clinic) realizează în forma sa clasică imaginea de *„tub de sticlă"* la examenul radiologic ; la nivelul intestinului subțire și gros, diaree, distensie abdominală și fenomene de malabsorbție (steatoree), sindroame ocluzive ;

— *manifestări pulmonare*, constând în primul rând dintr-o fibroză interstițială (diminuarea capacității de difuziune gazoasă și sindrom restrictiv din punct de vedere funcțional), tradusă prin dispnee și tuse ; mai rar bronșiectazii chistice la bazele pulmonare ;

Scanned with OKEN Scanner

— *manifestări cardiovasculare* : cardiomiopatie sclerodermică, luând aspect clinic de aritmii cardiace și insuficiență cardiacă congestivă (predominant stângă) ; mai rar pericardite ;

— *manifestări renale*, o asociere între nefrita interstițială și leziuni vasculare renale, își găsesc expresia clinică într-o hta de tip malign, evoluând spre insuficiență renală rapidă, ireversibilă.

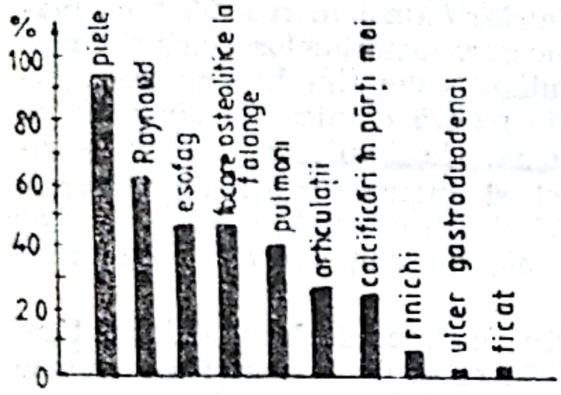


Fig. 8.31. Frecvența atingerilor cutanate și organice în sclerodermia sistemică progresivă.

Figura 8.31 ilustrează frecvența atingerilor cutanate și organice în sclerodermia progresivă generalizată (după W. Siegenthaler, S. Jenny, 1975).

Laboratorul arată : accelerarea VSH, hipergammaglobulinemie (30—50% c.) ; anemie ușoară feriprivă (hemoragii digestive), rar prin lipsă de vit. B_{12} (malabsorbție) ; prezența factorilor antinucleari, titluri ridicate, în special când se folosește un antigen nucleolar (mai ales în perioadele evolutive) ; factorul reumatoid (testul Waaler-Rose și testul latex-gammaglobulină) prezent în 30% c. iar fenomenul LE doar în 10% cazuri. ECG arată uneori microvoltaj și diverse aritmii cardiace, iar ecocardiograma poate depista mici cantități de lichid în pericard și tulburări în mișcările peretelui ventricular.

Diagnosticul, bazat pe modificările cutanate și biopsia cutanată este dificil în formele acute sau cele predominant viscerale. *Diagnosticul diferențial* (după eliminarea formelor localizate și a pseudosclerodermiei) este posibil a se face cu : alte colagenoze (LED, PAN) — de relevat fenomenul Raynaud, atingerile esofagiene și pulmonare din sclerodermia progresivă —, cu poliartrita reumatoidă, cardiomiopatii, sarcoidoză, amiloidoză primară etc.

Prognostic relativ mai bun ca în alte conectivite ; în timp, micșorarea mobilității stânjenește pe bolnavi. Decesul are loc prin atingeri cardiace și renale (în câteva luni).

Menționăm dintre *pseudosclerodermii :*

— *scleroderma adultorum (Buschke)* apare mai ales la femei, cu localizare la gât, la 1—6 săptămâni după o infecție (adesea streptococică) ; modificările cutanate cruță mâinile și picioarele (criteriu diferențial important), iar atrofiile, telangiectaziile și pigmentările lipsesc. Prognosticul este bun, infiltrarea cutanată dispărând în 12—18 luni ;

— *scleromixedem (lichen mixedematos)* : papule galbene, la față și mâini ; la biopsie, depozite de mucopolizaharide acide în piele ;

Fasciita cu eozinofile

Sub această denumire este descris un sindrom asemănător sclerodermiei, constând din fasciită, miozită, eozinofilie și hipergamaglobulinemie. Obișnuit lipsește sindromul Raynaud. Sunt afectate în special extremitățile, mai rar trunchiul și regiunea gâtului. iBopsia, ce cuprinde piele, mușchi și fascie, evidențiază infiltrat perivascular cu histiocite, eozinofilie și limfocite precum și prezența de plasmociți în derm, țesut

Scanned with OKEN Scanner

subcutanat, fascie și mușchiul subjacent. Ameliorarea poate fi legată de corticoterapie, cât și spontană uneori.

— *sindromul Werner:* sclerodermie și cataractă, cu debut în copilărie.

Tratamentul cu *corticosteroizi* poate oferi doar o ușoară oprire a progresivității bolii, iar rezultatele cu imunosupresive sunt îndoielnice. Unele efecte bune s-au comunicat cu *D-penicilamină (Cuprenil),* 0,4 g/zi inițial, crescând tot la 4 săptămâni până la 0,9—1,2 g/zi (chiar 1,8 g/zi) — atenție la efectele secundare! de asemenea cu *derivate de gestagen,* de ex. *Primolut-Not* 5 mg de 2—3 ori/zi, zilnic sau (forme ușoare) între a 16-a și a 26-a zi a ciclului, la femei înaintea menopauzei. Pentru combaterea rigidității, s-au semnalat ameliorări cu un extract de *Centella asiatica (Medecassol).* În rest, doar tratament simptomatic: tolazolin, preparate de acid nicotinic pentru sd. Raynaud; băi și masaje sub apă pentru modificările pielii; gimnastică respiratorie pentru îmbunătățirea respirației, gimnastică medicală pentru mișcările mâinilor și corpului.

Conectivita mixtă *(mixed connective tissue disease* — MCTD sau sindromul Sharp), descrisă de autor în 1972, este un amestec de LES, sclerodermie și miozită. *Diagnosticul clinic* este ușor în cazul coexistenței unui sindrom Raynaud, artralgii, degete „în cârnați" (tumefiere difuză) și atingeri musculare (miozită). În plus: tulburări de motilitate esofagiană și manifestări respiratorii (pleurezie, restricție ventilatorie). Raritatea atingerilor viscerale renale și nervoase ar fi caracteristică. *Diagnosticul biologic* se bazează pe prezența unui anticorp față de o proteină ribonucleară (RNP), pus în evidență prin imunofluorescență în circa 80% c. (rar îl găsim și în alte colagenoze). Alte date de laborator: VSH mult accelerat, hipergammaglobulinemie, prezența factorului reumatoid în peste 50% c.

Boala se întâlnește între 30—60 ani (dar și la copii) și, dată fiind lipsa obișnuită a nefritei, are un prognostic mai bun (date mai recente arată și cazuri cu leziuni renale). *Tratamentul* se face, în cazurile obișnuite, cu antiinflamatorii nesteroide (aspirină, antipaludice de sinteză; în rest, corticoterapie ca în LES (forma benignă). Controversa rămâne: este vorba de o individualitate nosologică nouă, sau doar o variantă clinicobiologică a LES?

VASCULITE SISTEMICE

Această denumire definește un grup de boli, care se manifestă prin febră, dureri musculare și articulare („reumatismale"), tulburări ischemice (rinichi, nervi etc.), fără etiopatogenie clară (W. L. Gross, G. Maerker-Alzer).

Vasculitele pot însoți o afecțiune de bază (vasculite secundare — în septicemii, endocardită bacteriană, unele neoplazii, granulomatoze: boală Crohn, sarcoidoză); alteori, apar ca fiind de sine stătătoare (vasculite

Scanned with OKEN Scanner

primare). În acest ultim caz, clasificarea ține cont de tipul de vas afectat și dovada formării granulomului (tabel 8.17).

Tabel 8.17

Clasificarea vasculitelor primare

Tipul de vas	Existența granulomului	Lipsa granulomului
mare	Arterita cu celule gigante	Boala Takayasu
mijlociu	Sindrom Churg-Strauss	Panarterita nodoasă
mic	Granulomatoza Wegener	Panarterita microscopică
		Vasculita de hipersensibilizare

POLIARTERITIS NODOSA ;panarteritis nodosa, periarteritis nodosa — PAN)

Küssmaul și Maier, în 1866, au dat termenul de „periarteritis nodosa" spre a sublinia nodulii, palpabili și vizibili de-a lungul arterelor medii, termenul fiind înlocuit astăzi prin acela de „poliarteritis nodosa" (Ferari, 1903), care scoate în relief că procesul necrotizant cuprinde întreg peretele arterial. Poliarteritis nodosa reprezintă cea mai frecventă afecțiune din cadrul vasculitelor. fiind caracterizată anatomo-patologic prin leziuni de tip necroză fibrinoidă sau reacție inflamatorie perivasculară (la nivelul arterelor dar și venocapilare). Zeek, Smith și Weeter (1948), au meritul de a fi propus, pe baza sintezei datelor experimentale și clinice, conceptul de „angeită necrozantă", incluzând în acest cadru, pe lângă poliarteritis nodosa (cap de serie) și angeita granulomatoasă alergică (Churg și Strauss), angeita de hipersensibilizare (a lui Zeek) și granulomatoza Wegener. Mai recent (1978, 1979) A. Fauci opune vasculitele ce se însoțesc de necroză fibrinoidă (angeite necrozante) — PAN, boala Churg și Strauss și granulomatoza Wegener —, vasculitelor asociate doar de leziuni pur inflamatorii (fără necroză) : angeita de hipersensibilizare Zeek, angeitele gigantocelulare (boala Horton și arterita Takayasu), purpura reumatoidă Henoch Schönlein, trombangiitis obliterans Buerger, boala serului, granulomatoza limfomatoidă Liebow și sindromul Kawasaki.

În ultimii ani se vorbește de grupul „poliarteritei nodoase", în care, pe lângă forma clasică, se mai deosebesc alte 3 subgrupe :

— *poliarterita cu atingere pulmonară* (Rose și Spencer) — sinonim angeită granulomatoasă alergică. a lui Churg și Strauss — în care bolnavii se plâng de bronșită, de un astm sever eozinofilic (cu stare de rău astmatic), insuficiență cardiacă globală și dureri abdominale cu hemoragii digestive ; în rest semnele clinice ale PAN ;

— *poliangeita sau angeita necrotică generalizată* (Cocke, 1970), caracterizată prin două elemente : atingerea venelor (venulită) — în afara arteriolelor și arterelor medii —, manifestată cutanat prin purpură sau urticarie și prezența antigenului hepatitei B (teste hepatice modificate) ; există și bolnavi cu lipsa antigenului hepatitei B, fără alterarea probelor hepatice și adesea otită medie seroasă ;

— *poliarterita nodoasă a copilului,* în care leziunile de coronarită predomină ; această formă ar fi înrudită cu boala lui Kawasaki : febră limfadenopatii, gingivită ulcerată, rinită și atingeri oculare ; descrisă de autor inițial (1967) la copii, în prezent este diagnosticată și la adult.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie. Procesul — localizat la arterele medii și mici — pornește din medie (infiltrat polimorf, necroză fibrinoidă) și se extinde la intimă și adventice. Sediul predilect : bifurcațiile arteriolelor (favorizate de condițiile hidrostatice), respectând arterele pulmonare și splina, venele și fără granulom extravascular. Se descriu două stadii : precoce. constând din granulom inflamator și necroză fibrinoidă ; tardiv (cicatricial) : dispare necroza fibrinoidă, fibroza înlocuiește granulomul inflamator și se produc obliterări arteriolare, cu infarcte și anevrisme. De remarcat : a) caracterul segmentar al leziunilor, zone normale alternând cu zone lezate (de aici rezultă necesitatea de a se biopsia mușchiul clinic atins, bogat vascularizat și a se repeta biopsia musculocutanată) ; b) existența concomitentă a diverse stadii evolutive.

Patogenie. Un mecanism imunopatologic ar fi probabil la originea leziunilor vasculare din PAN, constând din depuneri de complexe imunneocirculante, neepurate de sistemul reticuloendotelial. Aceste complexe sunt formate din antigeni în exces (inclusiv AgHB seric), anticorpi și complement. Conform datelor experimentale ar interveni : activarea complementului, eliberarea unui factor chimiotactic și a enzimelor lizozomale (colagenază și elastază), ultimele contribuind în special la dezvoltarea necrozei fibrinoide. Antigenii pot fi bacterieni, virali (HB serică), sau medicamente, iar repetarea stimulării antigenice este necesară dezvoltării PAN. Efectul favorabil al imunosupresoarelor și ciclofosfamidei sprijină ipoteza imunoalergică.

Tablou clinic. De la început trebuie subliniat tabloul „pestriț" al PAN (datorită atingerilor multiviscerale) cât și faptul că adeseori diagnosticul este mascat sub eticheta „febră prelungită, de cauză necunoscută". In fapt, debutul cuprinde o triadă alcătuită din s l ă b i r e (adesea importantă), f e b r ă și d u r e r i (musculare și viscerale). Aceste simptome, care traduc alterarea stării generale, sunt cele mai precoce și mai constante și, atunci când apar la persoane de vârstă medie cu ușoară predominanță la bărbați (circa 60—70% c.), trebuie să sugereze ipoteza de PAN.

Triadei menționate i se asociază multiple *manifestări viscerale*, în primul rând neurologice (cca. 2/3 c.) sub forma unei *mononeuritis multiplex asimetrica* (predominant senzitivă), atingând frecvent sciaticul popliteu extern și intern ; poate antrena amiotrofii. Atingerile sistemului nervos central (rare) se manifestă variat în raport cu localizarea : cefalee, convulsii, deficite motorii centrale, papilită. *Manifestările musculare* (80% c.) și *cutanate* sunt de asemenea frecvente : mialgii, mai rar miozită (imită o polimiozită), contribuie — alături de artralgii difuze —, la conturarea unui sindrom algic de intensitate variabilă, uneori făcând mobilizarea dificilă.

Semnele cutanate polimorfe sunt reprezentate, în afara *nodulilor dermici* sau *hipodermici* cu sediul de-a lungul arterelor (antebraț, temporal, pedioase — 20% c.), prin *purpură peteșială* sau *echimotică* — la membrele inferioare — și *livedo racemosa / reticularis*. *Manifestările renale* (în cca. 50% c.) dau o notă de gravitate prin evoluția spre insuficiență renală și HTA. Se deosebesc o *poliarterită renală* și o *glomerulonefrită* (segmentară și focală), care se exprimă prin proteinurie moderată, hematurie microscopică, cilindri hialini sau granuloși, hta și insuficiență renală progresivă (puncție biopsie renală cu reținere existând riscul ridicat al hematoamelor intra- sau perirenale și al fistulei arterio-venoase).

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările digestive pot simula o colecistită, apendicită, pancreatită sau infarct mezenteric (dureri pe prim plan ; în rest greţuri, vărsături, diaree sangvinolentă). *Manifestările cardiace* (cca. 50% c.) se traduc prin atingeri coronariene, tulburări de conducere atrioventriculare şi pericardite (endocardul este respectat totdeauna). Uneori orhită sau epididimită. Tabelul 8.18 sintetizează simptomatologia panarteritei nodoase (după W. Müller şi R. Boos, 1982).

Tabel 8.18

Simptomatologia periartritei nodoase

Atingerea viscerală	Frecvenţa (%)	Clinică
Rinichi	74—90	HTA, rinichi mic vascular, insuficienţă renală
Inima	66—80	Tulburări de ritm cardiac, tahicardie, insuficienţă coronariană
Tractul gastro-intestinal	46—70	Colici, ulceraţii, perforaţii, hemoragii, ileus
Ficat	40	Hepatomegalie
Vezica biliară	12	Colecistopatie
Pancreas	30	Pancreatopatie
Sistem nervos central	20—40	Polimorf : manifestări în focar, crize, tulburări psihice
Sistem nervos periferic	60	Sindrom nevralgic-nevritic, polinevrită
Articulaţii	45	Sindrom artralgic, mialgic, rar poliartrită
Pulmoni	40(?)	Participare specifică discutabilă, participare secundară
Ganglioni	8	Adenopatii
Splină	8	Splenomegalie uşoară
Piele	30	Modificări vasculare, formarea de noduli
Sânge	90	Anemie, leucocitoză, eozinofilie
Simptome generale	peste 90	Slăbire în greutate ; febră, astenie

după W. Müller şi R. Boos, 1982

Laborator. Unele examene complementare sunt orientative : VSH accelerată, în jur de 50—60 mmél oră (rar este normală), eozinofilie peste 5% (1/3 cazuri), hiperalfa-2-globulinemie şi hipergammaglobulinemie nemonoclonală. Rareori prezenţa factorului reumatoid, false reacţii BW pozitive, test Coombs direct pozitiv şi prezenţa AgHb (30% c.) ; prezenţa complexelor imune circulante în circa 50% cazuri (Bach). *Arteriografia abdominală* sau *renală* are indicaţii limitate. Aceasta relevă anevrisme multiple sau stenoze segmentare. *Biopsia musculară* şi *cutanată* constituie examenul de laborator esenţial, punând în evidenţă leziunile caracteristice : necroză fibrinoidă, reacţie inflamatorie perivasculară sau fibroză, cu obliterări anterioare. Uneori este necesară repetarea biopsiilor musculare (leziunile pot fi de vârstă diferită).

Diagnosticul adesea, dificil, pleacă de la triada generală, integrată în manifestările clinice (mononeuritis multiplex adesea) şi certificată de leziunile vasculare tipice. *Prognosticul* este rezervat, decesul producându-se într-un timp relativ scurt.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Nu speră vindecarea ci doar alinarea suferinței. *Prednisonul* este cel mai larg folosit : inițial în doze de 40—60 mg (cca. 1 mg/kg/zi), timp de 6—12 săptămâni (atac), scăzând apoi progresiv la doza de întreținere (de dorit sub 20 mg/zi), indefinit, în raport cu evoluția clinică și a VSH. Prednisonul introdus precoce a mărit procentul supraviețuirilor la 5 ani de la 16% la 48% (statistica lui Mayo Clinic). Mai recent s-a recomandat combinarea prednisonului cu *ciclofosfamida* 2—3 mg/kg/zi timp de 6 luni (produce alopecie și accidente sangvine !), supraviețuirile la 5 ani ajungând astfel până la 60%. Pentru prevenirea trombozelor (eventual), heparinat de calciu la început, apoi antiagregante plachetare.

Granulomatoza Wegener

Atinge tractul respirator superior, pulmonii și rinichiul, producând o leziune tipică de granulomatoză necrotizantă ; prinde arterele mici și venele, sediul granuloamelor putând fi intravascular sau extravascular.

Etiopatogeneza este obscură, incriminându-se un mecanism de hipersensibilitate tip IV (Gell și Coombs). Cercetări recente au dus la ipoteza rolului de antigen a unei proteinaze 3 din granulocite, care fiind activată prin citozine, eliberează enzime lizozomale ce produc inflamația endoteliului, mergând până la necroză. Se produc anticorpi anticitoplasmatici (cANCA), care neputând bloca activitatea enzimatică a moleculei, duce la lezarea cronică a endoteliului. Afară de leziunile din nas, sinusurile feței și urechea medie, sunt prinși și glomerulii renali (glomerulonefrită). În rinichi, mai rar se pot găsi, la biopsie, granuloame.

Tabloul clinic de debut constă în rinoree severă, ulcerații ale mucoasei nazale, mai rar epistaxis, însoțite de cefalee și scăderea auzului. Se asociază înfundarea canalului lacrimal și consecutiv inflamația vaselor mici ale ochiului, apărând astfel roșeața ochilor (conjunctivită, episclerită) — (domină simptome deci la extremitatea cefalică — „Kopfklinik"). Extinderea leziunilor la bronhii și pulmoni antrenează stenoze bronșice, atelectazii și infiltrate pulmonare (care se pot ramoli, cu formare de cavități). Radiografiile toracice pot descoperi pete rotunde, unice sau multiple, cavități sau opacități fugace. Prinderea rinichilor ia caracterul unei glomerulonefrite în focar sau rapid progresive, asistând la apariția unui sindrom pulmorenal, cu răsunet general sever.

Diagnosticul se sprijină pe supoziția clinică, întărită de prezența anticorpilor anticitoplasmatici (aANCA). Certitudine oferă biopsia nazală (eventual repetată). Diferențierea față de alte boli de sistem sau granulomatoze (ca de ex. granulomatoza alergică Churg-Strauss, granulomatoza limfomatoidă sau panarterita microscopică) este uneori dificilă, implicând colaborarea imunologului și morfopatologului.

Prognosticul, obișnuit foarte grav, a fost mult ameliorat, prin folosirea corticosteroizilor 1 mg/kg (zilnic sau după schema alternativă),

Scanned with OKEN Scanner

în combinație cu ciclofosfamida, 2 mg/kg pe zi, per os. După obținerea remisiunii, ciclofosfamida se poate reduce după un an, încercându-se apoi suprimarea sa (numărul de leucocite va fi menținut peste 3 000/mmc).

Polimialgia arteritică (PMA)

Aceasta este denumirea mai recentă a manifestărilor de arterită temporală (sin. arterită cranială, cu celule gigante, arterită Horton) cu acelea ale polimialgiei reumatice.

Afecțiunea se întâlnește predilect după vârsta de 60 ani, debutând prin dureri și rigiditate în centurile scapulară și pelvină (mâinile și picioarele nu sunt afectate !), manifestări în special la ridicatul din pat, atenuându-se în cursul zilei. Se întâlnesc frecvent dureri faciale, la mestecat și mâncat („jour claudication") dificultate în deschiderea gurii (denotă prinderea ramurilor facială, maxilară și linguală a arterei carotide externe). Semnificativ pentru diagnostic este și o amauroză trecătoare (sau pierderea vederii), expresie a afectării arterei ciliare și/sau arterei centrale a retinei. La fundul de ochi, tumefierea și paloarea papilei optice (ramurile retiniene fiind normale). Artera temporală vizibilă, indurată, nepulsatilă.

La aceste simptome se asociază ușoară febră, slăbire, uneori claudicații la membrele inferioare, infarct miocardic sau în alte organe, transpirații.

Datele de laborator relevă accelerarea VSH (> 50 mm), creșterea α_2 globulinelor și a CPK_1, ușoară anemie normocromă.

Diagnosticul se face prin biopsie a arterei temporale, 1 cm sau mai mult, ce denotă infiltrat cu celule rotunde (monocite, limfocite) și celule multinucleate gigante. În peretele arterial predomină celule de tip helper ($CD4^+$) iar în sânge scad celulele supresoare ($CD8^+$). În faza inițială a bolii, la 2/3 din cazuri, se notează prezența anticorpilor anticitoplasmatici (ACPA).

Tratamentul cu prednison (prednisolon), 40—60 mg, inițial, scăzând lent la 7,5—10 mg pe zi, continuat 1—2 ani (fără pauză) schimbă radical prognosticul. Se pot obține remisiuni complete (ce se mențin și la suprimarea corticoterapiei). Urmărirea cazurilor în timp.

(Boala Takayasu — vezi sindromul obstrucției ramurilor crosei aortice)

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

ELEMENTE DE IMONOLOGIE CLINICĂ

Nicolae Părău

INTRODUCERE

Organismul este supus unor agresiuni exogene, microorganisme și substanțe de natură diferită, care pătrund în mod spontan, sau sunt introduse artificial, având tendința să modifice structurile proprii, punând astfel în pericol integritatea și funcția unor sisteme și organe. Mijloacele de apărare, ca răspuns la aceste agresiuni, sunt organizate pe mai multe fronturi: apărarea mecanică (asigurată de tegumente, mucoase, membrane celulare și bazale), apărarea enzimatică (mediată de acțiunea unor elemente celulare, care acționează prin intermediul unor enzime) și, în sfârșit, apărarea imunologică. Aceasta din urmă constituie un proces foarte complex la care participă numeroase organe și țesuturi, populații diferite de celule, factori moleculari, care în ansamblu formează aparatul imunologic al organismului. Acest aparat asigură o protecție stabilă, preîntâmpină acțiunea nocivă a unor noi atacuri, prevenind astfel noi suferințe. Imunologia este știința răspunsului imun, înglobând toate aspectele ce rezultă din activitatea sistemului imun ajuns în prezența unei substanțe străine.

Protecția organismului nu constituie singurul aspect al imunologiei. În funcție de starea sistemului imun și de proprietățile substanțelor străine, răspunsul imun poate să fie la originea unor stări patologice cu manifestări clinice. Starea de autoimunitate rezultă din conflictul dintre elementele efectoare ale imunității și structurile propriului organism. Condițiile de apariție a bolilor și sindroamelor cu autoimunitate, mecanismele prin care procesele imunitare provoacă leziuni tisulare și celulare, metodele cu specific imunologic prin care se evidențiază factorii rezultați în cursul fenomenelor imunopatologice și posibilitățile de aplicare a unei imunoterapii ce modifică răspunsul imun, toate acestea formează cadrul imunologiei clinice. Ca și medicina internă care înglobează, explică și aplică, în condiții clinice concrete, elementele specifice unor științe medicale preclinice, tot așa, imunologia clinică integrează și folosește, în beneficiul bolnavului, achizițiile unor domenii ale imunologiei, care au tendința să se constituie în discipline de sine stătătoare. Astfel, imunogenetica oferă elementele necesare înțelegerii unor factori de teren, predispozanți pentru apariția unor boli; imunopatologia aduce explicația producerii leziunilor celulare și tisulare; imunochimia înglobează metodele și tehnicile de investigație; imunoterapeutica se ocupă cu posibilitățile de depresare sau stimulare a reacțiilor imune. Imunologul clinician sintetizează și

Scanned with OKEN Scanner

valorifică datele disciplinelor imunologice fundamentale, pentru elaborarea diagnosticului, pentru aprecierea evoluției bolii sau pentru alegerea și urmărirea terapiei.

STIMULAREA ANTIGENICĂ ȘI RĂSPUNSUL IMUN

Stimularea antigenică și răspunsul imun reprezintă cele două aspecte fundamentale ale procesului imunologic. În fond, atât protecția cât și boala autoimună sunt consecința interacțiunii dintre agentul stimulator și reactivitatea gazdei. De natura și cantitatea substanței stimulatoare, de structura și proprietățile acesteia, pe de o parte, iar pe de alta, de starea aparatului imunologic depinde dacă procesele rezultate din interacțiunea acestor factori sunt favorabile sau nocive organismului.

Întregul domeniu al imunologiei, cu diferitele sale aspecte fiziologice sau patologice, este ilustrat de interacțiunea dintre acești factori, stimularea antigenică și răspunsul imun (fig. 9.1).

Stimularea antigenică

Antigenele

Sunt substanțe susceptibile să declanșeze un răspuns imun. Unele dintre ele sunt imunogene prin natura și structura lor, altele (haptene) devin imunogene numai în anumite condiții, de exemplu combinarea cu o proteină a organismului. Există numeroase clasificări pentru antigene, care au la bază criterii diferite : natura și structura chimică, metodele de evidențiere etc. Una dintre cele mai simple clasificări le împarte în trei grupe : heteroantigene, izoantigene și autoantigene. În aceste categorii pot fi cuprinse antigenele cu importanță clinică.

1. *Heteroantigenele* sunt antigene provenite de la o specie, care declanșează un răspuns imun la o altă specie. În această categorie prezintă importanță, pentru inițierea unor procese imunopatologice, următoarele categorii : a) Antigenele virale implicate pe o scară largă în procesele autoimune. Reacțiile impune declanșate sunt benefice, dar uneori acestea inițiază și agravează leziunea tisulară. Căile prin care agenții virali declanșează procese imunopatologice sunt diferite ; b) Antigenele bacteriene, micotice, parazitare (de exemplu streptolizina O), pot să stimuleze sinteza de anticorpi specifici cu semnificație patologică. c) Hormoni și seruri utilizați în scop terapeutic pot declanșa fenomene imunopatologice. d) Medicamente și substanțe chimice, cu compoziție simplă, care pot deveni imunogene după combinarea lor cu proteinele organismului, declanșează fenomene de autoimunitate. Exemplele sunt numeroase : lupus eritematos la administrarea de procainamidă, purpura la sedormid, hepatita la halotan, anemia hemolitică la metil-dopa, etc.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Izoantigenele* declanşează un răspuns la organisme de aceeaşi specie, dar genetic diferite. Exemple : a) Antigene eritrocitare, la originea anemiei hemolitice autoimune. b) Antigene leucocitare şi pla-

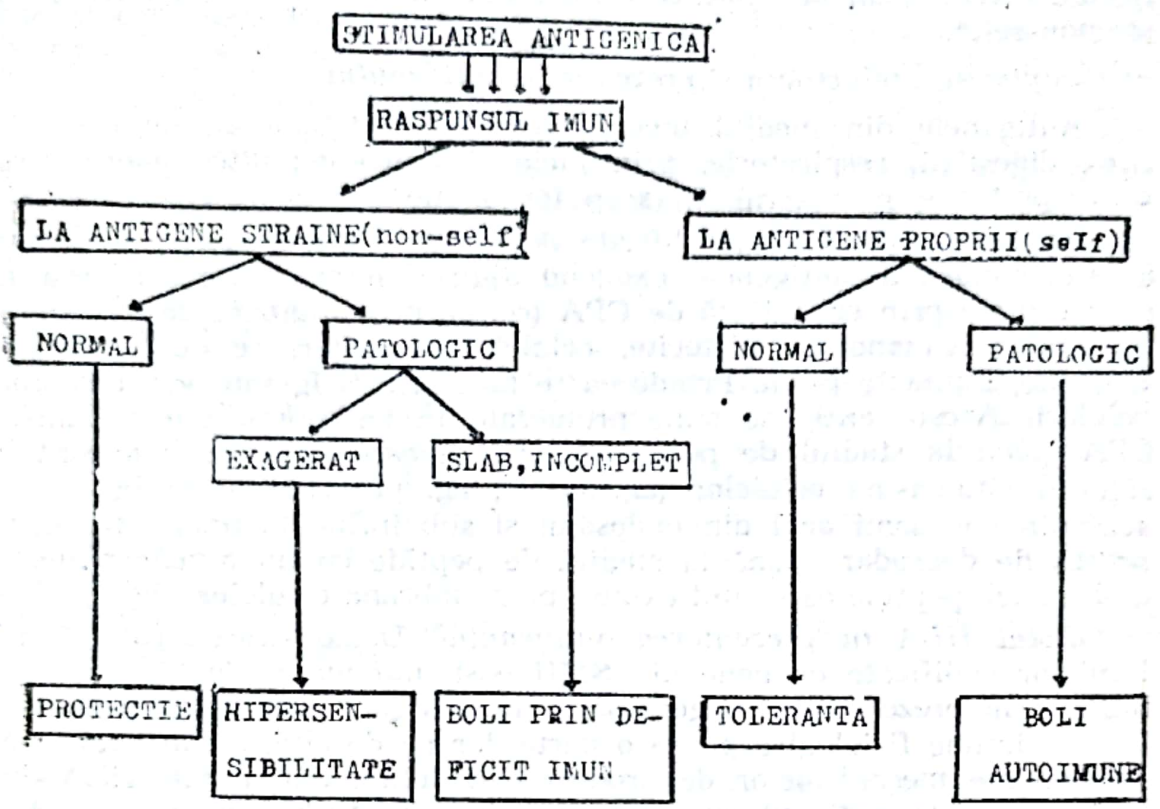


Fig. 9.1. Consecinţele interacţiunii între stimularea antigenică şi răspunsul imun.

chetare, la originea unor reacţii posttransfuzionale sau a semnelor de neutropenie şi trombocitopenie la nou-născuţi. c) Antigenele din sistemul ABO, la originea fenomenelor de grefă. d) Antigene de histocompatibilitate, din sistemul HLA, sunt tot izoantigene cu rol în transplantare.

3. *Autoantigenele* sunt antigene din constituenţi proprii ai organismului, care se bucură de toleranţă naturală, dar care în anumite condiţii pot să devină autoantigene şi să declanşeze sinteza de autoanticorpi sau formarea de limfocite sensibilizate. În acest sens autoimunitatea echivalează cu prăbuşirea toleranţei naturale.

Căile prin care un antigen propriu devine autoantigen pot fi diferite : a) eliberarea, în cursul unor agresiuni mecanice, infecţioase, chirurgicale a unor antigene aflate în stare de carantină imunologică, sau apărute tardiv, care nu sunt recunoscute ca proprii şi care în raport cu elementele efectuante ale imunităţii sunt antigene străine ; astfel de antigene sunt recunoscute în declanşarea autoimunităţii în boli ale aparatului reproducător, endocrine, afecţiuni oculare, boli ale sistemului nervos ; b) antigene modificate prin acţiunea unor microorganisme, substanţe chimice sau fizice (arsuri), sunt recunoscute ca „străine" la nivelul sistemului imun ; c) antigene posedând determinanţi comuni sau similari cu ai unor agenţi exogeni, se transformă în autoantigene, devenind ţinte ale atacului imun, atac îndreptat iniţial împotriva substanţei străine ; d) antigene proprii aflate în stare necorespunzătoare,

Scanned with OKEN Scanner

calitativ sau cantitativ, pentru a induce o toleranță la nivelul limfocitelor T sau B ; e) tot autoantigen poate fi considerat și un constituent propriu, normal sau puțin modificat, care este recunoscut ca „străin" de un sistem imun dereglat, care nu poate să facă distincția între „self" și „non-self".

Captarea, prelucrarea și prezentarea antigenului

Antigenele din mediul înconjurător pătrund spontan pe căi diferite : digestivă, respiratorie, prin piele și mucoase ; altele sunt introduse, oral sau parenteral, în scop terapeutic sau de investigație.

Există două modalități diferite de captare, prelucrare și prezentare a antigenelor : a. antigenele exogene ajunse în circulație sau țesuturi sunt captate prin endocitoză de CPA (celule prezentatoare de antigene) : macrofage, monocite, histocite, celulele Kupffer, celule dendritice, histocite, limfocite B ș.a. Prinderea se face prin S Ig sau prin receptorii celulari. Aceste antigene sunt prelucrate în endosomii din citoplasma CPA, până la stadiul de peptide scurte, lineare. b. antigenele sintetizate în citoplasma celulelor (ag. virale, ag. proprii) suferă în mediul acid din endosomi acid din endosomi și sub influența unor enzime, un proces de degradare până la stadiul de peptide cu un număr redus de aminoacizi, peptide care sunt expuse pe membrana celulelor.

Rolul HLA în prezentarea antigenului. Demonstrarea rolului moleculelor codificate de gene din SMH (sistemul major de histocompatibilitate) în prezentarea antigenelor, a deschis căi noi în înțelegerea proceselor imune fiziologice pe de o parte, iar pe de alta, a clarificat unele aspecte ale mecanismelor de producere a bolilor autoimune HLA (human leucocyte antigen) sunt glicoproteine aparținând la 2 clase diferite :

a. HLA — clasa I cu 6 sublocusuri (HLA — A, B, C, E, F, G) este un heterodimer format dintr-un polipeptid alfa și un peptid beta, care este prezent pe majoritatea celulelor. Aceste molecule au rolul de a capta antigenele virale și uneori antigene proprii, de a le modifica, de a apăra peptidele de distrugerea enzimatică, de a le transporta din interior spre suprafața celulei și de la prezența limfocitelor T_c (citotoxice). Dacă moleculele HLA — clasa I au expresie redusă la nivelul celulelor, acestea vor constitui o țintă slabă pentru Tc, infecția se cronicizează, fiind necesară o terapie (de exemplu cu interferon) care să mărească densitatea moleculelor HLA.

b. HLA — clasa II cu 3 fenotipuri : DR, DQ, DP, are în structură două lanțuri, alfa și beta și sunt prezente pe celulele (monocite, macrofage, unele celule precursoare medulare, limfocite T activate, limfocite B) care participă în faza inițială a răspunsului imun. Aceste molecule au funcția de a prezenta antigenele străine, captate prin procesul de endocitoză, limfocitelor T_h (helper) și T_s (supresoare), celule cu rol cheie în răspunsul imun.

Moleculele HLA din ambele clase influențează decisiv răspunsul imun individual. Este deci de așteptat ca multiplele variante alelice și diversitatea structurală a moleculelor HLA, existente în populație, să fie la originea unor răspunsuri imune inadecvate, care să genereze reacții imunopatologice. Relația unor boli autoimune cu HLA a fost de altfel, cât se poate de clar demonstrată, mai ales cu cele din clasa II

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul imun

Limfocitul este elementul central al procesului imun, fiind pregătit să primească informaţia antigenică şi să declanşeze răspunsul imun. La originea seriei limfocitare, ca de altfel şi a celorlalte elemente din sânge, este celula pluripotenţială, sau celula matcă din măduvă.

Organe limfoide centrale şi periferice

Celulele limfocide derivate din celula matcă sunt lipsite de competenţă imunologică. Ele îşi câştigă această calitate la nivelul unor organe limfoide centrale unde, în microclimatul local, sau sub influenţa unor hormoni, dobândesc structuri noi, caracteristice pentru funcţia pe care urmează să o îndeplinească. Rolul de organe limfoide centrale este îndeplinit de timus, pe de o parte, iar pe de alta de bursa lui Fabricius, la păsări, sau echivalentul bursal, la mamifere. Limfocitele „instruite" în organele centrale migrează în organele limfoide periferice: ganglioni, splină, structurile limfoide intestinale, ale sistemului respirator, genito-urinar etc. În funcţie de instruirea primită, limfocitele ocupă anumite zone în aceste organe: zonele timodependente (cele provenite din timus) şi zonele timoindependente (cele din bursa lui Fabricius).

Principalele elemente ale răspunsului imun sunt limfocitul T pentru imunitatea celulară şi limfocitul B pentru cea umorală.

A. *Limfocitul T*

Limfocitele T reprezintă celulele cu rol fundamental în procesele imunologice, atât umorale, cât şi celulare. Ele îşi îndeplinesc acest rol prin două funcţii majore: recunoaşterea specifică a antigenului în faza iniţială, inductoare, a răspunsului imun şi distrugerea celulelor conţinând antigenul străin, în faza efectoare a procesului imunologic. Aceste funcţii sunt îndeplinite prin structurile membranare dobândite în cursul maturării şi diversificării limfocitelor T. Dintre aceste structuri, două influenţează, în mod decisiv, funcţiile amintite: receptorul limfocitelor T şi moleculele CD.

a. Receptorul limfocitelor T este structurat (conţine două lanţuri polipeptidice alfa şi beta) pentru o recunoaştere restrictivă, specifică, a complexului format din antigene şi moleculele HLA. Această recunoaştere specifică a unui mare număr de antigene este posibilă datorită variabilităţii structurale a receptorilor; se apreciază că un număr de aproximativ 10^8 gene codifică acelaşi număr de receptori diferiţi. Acest repertoriu de reactivitate a limfocitelor T este definitivat în cursul maturării intratimice a celulelor. În timus are loc un proces de selecţie negativă, fiind eliminate celulele cu receptori cu afinitate mare pentru antigenele proprii şi unul de selecţie pozitivă, de reţinere a receptorilor care recunosc antigenele străine în asocierea cu HLA. Acest proces de selecţie din timus determină funcţia fundamentală a sistemului imun: discriminarea între self şi non-self.

b Moleculele CD. În ultimii ani au fost puse în evidenţă, cu ajutorul anticorpilor monoclonali, molecule sau grupe de molecule denumite CD („Cluster of Differentiation"). Au fost descrise peste 50 de astfel de molecule diferite, dar funcţia şi semnificaţia lor exactă au fost determinate numai pentru o parte dintre ele:

Scanned with OKEN Scanner

— CD2 (denumirea veche T_{11}) participă la alcătuirea receptorului T ;

— CD3 cu rol în activarea limfocitelor ;

— CD5 asociat cu unele sindroame limfoproliferative ale limfocitului B ;

— CD11 și CD18 prezente în structura receptorului pentru componentele C3 și C4 ale complementului ;

— CD16 evidențiate în structura receptorului pentru fragmentul Fc al Ig G de pe celulele K, NK, macrofage și neutrofile ;

— CD21 din structura receptorului pentru C′ și virusul EB, de pe limfocitul B ;

— CD23 izolat din receptorii pentru IgE de pe bazofile și mastocite ;

— CD35 prezente în structura receptorului pentru C3b și C4b de pe polinucleare și macrofage ;

— CD45 cu rol în activarea linfocitară și în stimularea sintezei de citokine.

Moleculele CD din structura limfocitelor constituie un criteriu de maturare și diferențiere, înlocuind vechile denumiri (T1, T2, T3 etc. Leu 1, Leu 2, Leu 3 etc., OKT 3, OKT 4, OKT 8 ș.a.) folosite la clasificarea acestor celule. Pentru limfocitele T un rol foarte important îl au moleculele CD4 și CD8 care desemnează diferențierea funcțională a acestor celule.

— Moleculele CD4 de pe limfocitele Th și Ts îndeplinesc rolul de coreceptor pentru recunoașterea antigenelor prezentate de HLA — clasa II, având deci o importanță deosebită în activarea acestor subseturi de limfocite.

— Moleculele CD8 prezente pe limfocitele Tc, au rol de molecule de adeziune și recunoaștere a antigenelor de pe celulele țintă infectate, prezentate de HLA — clasa I, mediind astfel procesele de citotoxicitate

Subseturile de limfocite T

a. *Limfocitele Th* (helper, inductoare) sunt celulele cu rol cheie în toate procesele imue, atât umorale, cât și celulare ; ele influențează, prin factorii moleculari pe care îi sintetizează (interleukine, factori de creștere și diferențiere) atât activitatea limfocitelor T efectoare ale imunității celulare, cât și activitatea limfocitelor B care mediază imunitatea umorală. O ilustrare a importanței acestor celule este deficitul profund, umoral și celular din sindromul de imunodeficiență câștigată (SIDA), unde toate manifestările clinice și evoluția dramatică a bolii sunt consecința reducerii numărului de celule aparținând acestui subset.

b. *Limfocitele Ts* (supresoare) funcționează ca elemente de echilibru în homeostazia imunologică, blocând sau suprimând reacțiile nocive organismului. Prin factorii supresori pe care îi eliberează, controlează activitatea limfocitelor B autoreactive, împiedică răspunsul aloimun la antigeele spermatice și favorizează evoluția normală a sarcinii, blochează reacțiile autoimune inactivează funcția IgE etc. Deficitul limfocitelor Ts a fost demonstrat în multe boli autoimune, mai ales în cele asociate cu prezența autoanticorpilor.

Scanned with OKEN Scanner

c. *Limfocitele Tc* (citotoxice) reprezintă principalele elemente efectoare ale imunității celulare. Structural se caracterizează prin receptorul din membrana prin care recunoaște complexul Ag+ HLA — clasa I și prin prezența moleculelor CD8 care măresc capacitatea de adeziune și abordare a celulelor țintă Funcția citotoxică este exercitată prin mai multe enzime (granzime, perforine) conținute în granulele din citoplasmă, care sunt introduse în urma adeziunii, în celula infectată prin niște canalicule la formarea cărora participă ionii de Ca.

d. *Celulele K* (Killer) posedă, ca element structural semnificativ, receptorul pentru fragmentul Fc al IgG, prin intermediul căreia își exercită efectul „ucigaș" asupra celulei țintă ; în acest fel celula K este principalul element efector al celui de-al VI-lea mecanism imunopatologic : citotoxicitatea dependentă de anticorpi.

e. *Limfocitele NK* (Killer Natural) reprezintă principalele elemente celulare de apărare anti-tumorală. Funcția lor este nespecifică (nu posedă receptor pentru antigen și HLA). Abordarea celulelor transformate malign se face probabil prin intermediul moleculelor CD3, CD16 și CD56 și prin receptorul pentru transferină. Activitatea celulelor NK este reglată de o rețea complexă de factori, printre care cel mai important este interfonul care crește numărul limfocitelor și accelerează fenomenele de citoliză.

B. Limfocitul B

Limfocitul B reprezintă populația de celule implicate în răspunsul imun umoral. Caracteristicile structurale (în primul rând imunoglobulinele de suprafață) ale celulelor B sunt legate de funcția lor imunologică : sinteza de imunoglobuline. În unele situații imunologice pot îndeplini funcția de celule prezentatoare de antigen. În primele stadii de dezvoltare (sacul vitelin și ficatul fetal) limfocitele B sintetizează numai IgM. Maturarea are loc în măduvă, de unde, după ce și-au câștigat izotipul IgD, migrează spre organele limfoide periferice unde, sub influența unor factori moleculari, se diferențiază până la celula finală, plasmocitul, producător de anticorpi.

Celulele B își exercită funcția efectoare a imunității umorale prin intermediul imunoglobulinelor pe care le sintetizează.

Imunoglobulinele sintetizate de către elementele seriei B, își îndeplinesc funcția datorită structurii lor caracteristice. Astfel, cele două funcții majore ale acestor globuline plasmatice, de recunoașterea antigenului și cea efectoare, sunt îndeplinite prin cei doi constituienți principali, fragmentul Fab și respectiv fragmentul Fc. În structura fiecărei molecule de imunoglobuline există patru lanțuri : două lanțuri L (ușoare) și două lanțuri H (grele) unite între ele prin punți disulfidice. Fiecare din cele patru lanțuri polipeptidice posedă o porțiune variabilă, unde aminoacizii se schimbă între ei, și una constantă, unde natura și secvența aminoacizilor rămân neschimbate. Porțiunile constante ale lanțurilor H poartă specificitatea antigenică notată cu alfa, gamma, miu, delta, epsilon, desemnând cele 5 clase de imunoglobuline : IgA, IgG, IgM, IgD, IgE. Fiecare din aceste clase au structură, proprietăți, greutate moleculară, constantă de sedimentare, conținut în glucide, concentrații în sânge și lichide biologice, di-

Scanned with OKEN Scanner

ferite. Aceste caracteristici particulare le conferă proprietăți funcționale diferite în funcție de situația imunologică. IgG cu concentrația plasmatică cea mai mare (10 mg/nl) este sintetizată în cursul răspunsului secundar și asigură o protecție solidă și de lungă durată. Pe de altă parte cei mai mulți autoanticorpi din bolile și sindroamele cu autoimunitate aparțin acestei clase. Își exercită funcțiile efectoare prin fragmentul Fc, care permite trecerea prin barierele naturale cum este placenta, fixează complementul și se fixează pe receptorii Fc de pe limfocite, macrofage și alte celule. Funcția de recunoaștere este îndeplinită de fragmentul Fab, care poartă motivul — idiotipul — de recunoaștere a atigenului. IgM este prima care apare pe scară filogenetică și ontogenetică și este sintetizată cu deosebire în cursul răspunsului imun primar. Fixează foarte activ complementul, de aceea activitatea acestei clase este foarte pronunțată în unele forme de anemie hemolitică. Este sintetizată de o clonă, hipertrofiată patologic, în boala Waldenström. Factorii reumatoizi din AR și alte boli aparțin tot acestei clase. IgA joacă un rol deosebit, în varianta ei secretorie. Este prezentă în concentrații mari în secreții și îndeplinește un rol fundamental în apărarea locală. Deficitul de IgA se asociază frecvent cu stări de autoimunitate. IgE prezentă în concentrații extrem de mici la persoane sănătoase, dar la titruri ridicate la persoane cu diferite forme de alergie, mediază fenomenele de hipersensibilitate imediată. IgD are o funcție incomplet elucidată ; este prezentă pe suprafața limfocitelor B, având se pare rol în captarea și transmiterea semnalului antigenic.

Cooperarea intercelulară în răspunsul imun

Între celulele care participă la răspunsul imun (CPA, limfocite T, limfocite B) există o strânsă interdependență (fig. 9.2). Această cooperare, care este mediată de o serie de factori moleculari, asigură, în condiții normale, echilibrul imunologic în cadrul căruia toate procesele imunologice se desfășoară în beneficiul organismului. Orice deficit în numărul sau funcția celulelor participante la această cooperare poate să prejudicieze asupra echilibrului ce menține homeostazia, imună, cu consecințe nocive pentru gazdă. Limfocitele B pot să lege direct antigenul și să sintetizeze o cantitate mică de imunoglobuline însă o producție corespunzătoare de anticorpi este dependentă de factorii de creștere și diferențiere produși de limfocitul TH Tot așa o activare nespecifică a limfocitelor B autoreactive este controlată de factorii supresori produși de limfocitele Ts. Aceste 2 subseturi controlează și ramura efectoare a răspunsului celular.

Amplificatori ai răspunsului imun

1. *Sistemul citokinelor.* Prin tehnicile de izolare clonală a ADN-ului au fost izolate și descrise o serie de molecule asemănătoare hormonilor și prezentate sub denumiri diferite : limfokine, interleukine, monokine, interferoni, factori de creștere, factori de diferențiere, factori de stimulare clonală, factori de necroză celulară, limfotoxine. A reieșit evident că toate aceste molecule formează o largă rețea de substanțe reglatoare, justificând cuprinderea lor într-un sistem unitar de-

Scanned with OKEN Scanner

numit sistemul citokinelor. Cu ajutorul anticorpilor monoclonali au fost descrise aproximativ 150 de astfel de molecule, multe dintre ele cu structură și funcție apropiate. Din această mare familie a citoki-

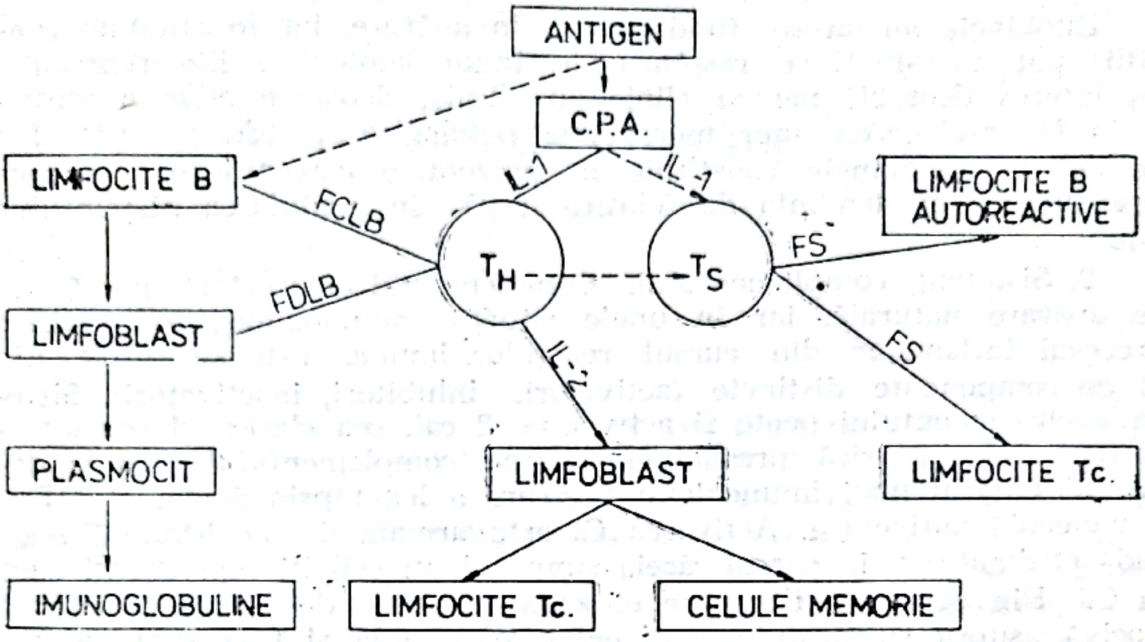


Fig. 9.2. Cooperarea intercelulară în răspunsul imun.
Legendă : CPA : Celulă prezentatoare de antigen ; FS : Factori supresori; FCLB : Factori de creștere a limfocitului B ; FDLB : Factori de diferențiere a limfocitului B ; Tc : Limfocite T citotoxice ; IL : Interleukina.

nelor o caracterizare structurală și funcțională mai exactă s-a făcut pentru următoarele categorii :

a. Interleukine : IL-1 alfa și IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10. Dintre acestea este subliniată importanța IL-1, produsă de CPA, care determină o expansiune a limfocitelor reglatoare (T_h și Ts), a IL-2 sintetizată de limfocitele T inductoare care reglează activarea, înmulțirea celulelor efectoare (B, Tc, K) ale răspunsului imun și în fine, a IL-4 cu rol major în sinteza de IgE.

b. Factori care stimulează clonarea („colony stimulating factors"), G-CSF, M-CSF, GM-CSF.

c. Factori de necroză celulară („tumour necrosis factors") : TNF-alfa, TNF-beta.

d. Interferoni : IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gama.

e. Alte citokine mai puțin caracterizate structural și funcțional.

Toate aceste citokine sunt sintetizate de celule (limfocite, monocite, macrofage, fibroblaști, celule endoteliale, ș a.) care participă direct la răspunsul imun sau sunt antrenate în procesele inflamatorii și de reparare celulară asociate proceselor imunitare. A fost stabilit faptul că fiecare citokină are funcții biologice multiple și că aceeași funcție sau una similară, poate fi mediată de mai multe citokine. Pe de altă parte o citokină poate determina producția altor citokine, generându-se astfel o „cascadă de citokine" în cursul căreia are loc activarea, creșterea, diferențierea celulelor și deci, amplificarea răspunsului imun.

Scanned with OKEN Scanner

Citokinele își exercită funcția prin intermediul receptorilor pentru citokine, prezenți pe celulele țintă antrenate în procesele amintite. De la acești receptori pleacă semnalele de activare, amplificare, maturare și diferențiere celulară.

Citokinele au un rol fundamental în apărare, iar în anumite condiții, pot să amplifice răspunsurile imunopatologice. Ele reprezintă un interes deosebit pentru clinica medicală, deoarece aduc o contribuție la înțelegerea unor mecanisme patologice, pe de o parte, iar pe de alta citokinele constituie în prezent o categorie de mijloace terapeutice, cu tendință de folosire largă în modularea răspunsului imun.

2. Sistemul complementului. Complementul reprezintă un factor de apărare naturală, iar în unele situații imunopatologice amplifică procesul inflamator din cursul reacțiilor imune. Este constituit din 21 de componente distincte (activatori, inhibitori, inactivatori). Sistemul complementului poate fi activat pe 2 căi, cea clasică și cea alternativă. Calea clasică presupune legarea complementului C1q la domeniul CH_2 al unei imunoglobuline, care a legat prin fragmentul Fab o moleculă antigenică. Activarea C1 este urmată de o adevărată „cascadă enzimatică", în cursul căreia sunt activați ceilalți componenți până la C9. Din această activare se eliberează o serie de factori cu acțiune nocivă asupra substratului antigenic. Astfel C3a și C5a sunt anafilatoxine susceptibile să elibereze histamina și să provoace manifestări de tip anafilactic; C5 deține proprietăți chimiotactice care determină acumularea la locul conflictului a polimorfonuclearelor; C3b și C5b mediază aderența imună, iar C5b în plus, provoacă opsonizarea microorganismelor favorizând fagocitoza. Calea alternativă este diferită de cea clasică numai în prima fază, până la activarea C3, de unde înregistrează aceeași secvență. În locul componenților C1, C4, C2, în calea alternativă intervin componenți proprii acestei căi: properdina, factorul B, factorul D.

Formarea complexului imun care determină activarea pe cale clasică a C' este, în cele mai multe situații un proces fiziologic, constituind mecanismul principal de eliminare a antigenelor din organism. La fel factorii care activează C' pe cale alternativă (agregate de imunoglobuline, polizaharide, endotoxine, vaccinuri ș.a.), sunt generați frecvent în cursul unor procese fiziologice sau patologice. Activarea C' în toate aceste situații ar determina procese inflamatorii în lanț pe care organismul nu le-ar putea suporta. Dacă activarea nu are loc, aceasta se datorește faptului că sistemul C posedă propriile mecanisme de autoreglare mediate de o serie de inhibitori și inactivatori (C1-INH, C3bINACT, beta 1C-glob., antitrombina III, MacINH), care limitează formarea factorilor amintiți, implicați în distrugerea celulară și tisulară.

3. Sistemul de coagulare participă la amplificarea fenomenelor imune prin activarea factorului Hageman; totodată eliberarea enzimelor tisulare poate avea ca rezultat activarea pe cale alternativă a C'.

4. Sistemul kininelor. Activarea factorului XII duce la formarea kalicreinei care ,acționând asupra kininogenului, eliberează bradikinina, cu acțiune asupra mușchilor netezi. Alte kinine activate produc vasodilatație sau au efect chimiotactic.

Scanned with OKEN Scanner

5. Sistemul fibrinolitic este activat tot prin intermediul F XII care mediază formarea plasminei, enzimă proteolitică cu gamă largă de acțiune.

AUTOIMUNITATE — BOLI AUTOIMUNE

Autorecunoașterea imunologică

Autorecunoașterea imunologică, adică abilitatea de a distinge între „self" și „non-self", este o funcție fundamentală a sistemului imun. Recunoașterea antigenelor străine este un proces fiziologic în cursul căruia se realizează protecția organismului. Uneori însă răspunsul imun față de antigenele străine poate avea efecte nedorite ; este cazul recunoașterii alloantigenelor din țesuturile sau organele transplantate, răspuns care este la originea reacției de rejet. Tot așa recunoașterea slabă, incompletă a antigenelor străine determină unele sindroame de deficit imun. Recunoașterea antigenelor proprii și lipsa de răspuns imun față de acestea echivalează cu toleranța imunologică naturală. Prăbușirea self-toleranței creează condițiile pentru autoimunitate.

Recunoașterea imunologică se face prin intermediul limfocitelor T și B. În condiții normale aceste limfocite sunt cele care recunosc antigenele străine și amorsează răspunsul imun specific Celulele cu afinitate pentru antigenele proprii pot fi „reduse la tăcere" prin mai multe mecanisme (depleție selectivă, anergie clonală, factori superiori, anti-idiotipuri, etc.). În general se consideră că limfocitele T și B sunt tolerante față de constituienții proprii. Prin testele moderne de explorare au fost însă puse în evidență un număr mare de limfocite B autoreactive, mai ales în țesuturile limfoide periferice. Prezența lor la persoane sănătoase nu indică însă absența self-toleranței. Produsele lor de secreție, autoanticorpii aparțin IgM având proprietatea particulară de a reacționa cu numeroase structuri proprii (actină, miozină, tubulină, vimentină, ADN, tiroglobulină, antigene eritrocitare ș.a.), dar din cauza afinității lor joase nu provoacă leziuni celulare și tisulare. În bolile autoimune cu autoanticorpi, aceștia aparțin în majoritate clasei IgG. Spre deosebire de limfocitele B, mai rezistente la inducerea toleranței, limfocitele T devin tolerogene la cantități mici de antigene proprii, rămân autoreactive doar față de antigenele „sechestrate" sau apărute tardiv după definitivarea repertoriului de reactivitate.

În concluzie, autoimunitatea și boala autoimună reprezintă entități diferite.

Mecanismele autoimunității

La originea autoimunității pot fi evidențiate cauze care privesc mai multe momente sau elemente din secvența procesului imunologic.

Scanned with OKEN Scanner

1. Factorul genetic care controlează multe din elementele procesului imun este implicat în apariția autoimunității, pe baza asocierii unor boli și sindroame cu antigenele de histocompatibilitate. Astfel, din clasa HLA-I, antigenele HLA-B27 se asociază cu o frecvență ridicată cu cazuri de spondilită anchilozantă, de uveită anterioară, de sindrom Reiter, HLA8 cu hepatita cronică, boala Basedow, miastenia gravis, boala celiacă ; HLA3 cu scleroza multiplă, HLA7 cu rinita alergică, iar din clasa HLA-II, HLA-DR3 cu boala celiacă, HLA-DR2 cu scleroza multiplă, HLA-DR7 și HLA-DR9 cu diabetul de tip I, etc. Faptul că antigenele HLA se întâlnesc cu o frecvență mai mare în anumite boli și sindroame sugerează rolul unui factor de teren, fără să se poată afirma rolul determinant al acestuia în mecanismul patogenetic al bolii. Factorul genetic poate predispune la autoimunitate, însă cauzele acesteia trebuie investigate la nivelul celor doi factori ai procesului imunologic : antigenul și răspunsul imun.

2. Mecanisme legate de antigen. Mai multe mecanisme de apariție a autoimunității implică molecula antigenică :

a Antigenele care sunt „sechestrate" încă din perioada dezvoltării embrionare, nu se bucură de toleranță naturală. Astfel că, atunci când sunt eliberate, în urma unor traumatisme sau infecții, ele se comportă ca autoantigene, stimulând formarea de autoanticorpi ; exemplu : antigenele din cristalin sau mielină, foarte bine izolate anatomic de elementele sistemului imunitar, care sunt la originea unor afecțiuni oculare și neurologice.

b. Antigene apărute tardiv (de exemplu antigenele spermatice, la originea unor cazuri de sterilitate masculină), absente la încheierea procesului de toleranță naturală, și care devin autoantigene când sunt eliberate din izolarea anatomică realizată de membranele bazale ale tubilor seminiferi.

c. Medicamente sau toxine se leagă de celulele organismului, care dobândesc astfel determinanți antigenici noi ; în acest fel celula devine ținta atacului imun. Distrugerea antigenului străin este însoțită de distrugerea propriilor structuri.

d. Antigenele străine se leagă de proteinele organismului și formează un complex imunogen nou. Răspunsul imun interesează nu numai haptena, dar și proteina purtătoare care s-a transformat în autoantigen. De exemplu, hidralazina, procainamida, se combină cu proteinele nucleare și inițiază procese imunopatologice cu manifestări clinice asemănătoare lupusului eritematos.

e. Microorganismele sau produsele lor pot degrada proteinele sau celulele gazdei, expunând sistemului imun antigene ascunse până atunci în molecule sau celule, capabile să inducă fenomene autoimune. De asemenea microorganismele sau produsele acestora pot activa în mod nespecific limfocitele B autoreactive susceptibile să sintetizeze tipuri diferite de autoanticorpi, chiar și unele limfocite T, oligoclonale, autoreactive, pot fi activate prin acest mecanism.

f. Infecțiile virale sunt frecvent incriminate la originea autoimunității. Aceste antigene, prezente în membranele celulelor, stimulează apariția autoanticorpilor sau a limfocitelor sensibilizate, celulele devenind astfel ținta atacului imun (exemplul hepatitei și altor boli cu autoimunitate). A fost semnalată asocierea virusului EB cu cazuri de

Scanned with OKEN Scanner

AR, sindrom Sjögren, scleroză multiplă și miastenie, a unor picornavirusuri cu polimiozita, a unor retrovirusuri cu LED, a virusurilor Coxsackie B4, virusul CM, v. urlian cu diabetul de tip I

g. Reactivitatea încrucișată poate de asemenea să fie la originea unor fenomene de autoimunitate. Anticorpii îndreptați împotriva streptococului hemolitic devin autoanticorpi atunci când reacționează cu structurile antigenice similare din sarcolema miofibrilelor din miocard, endocard sau pereții vaselor. Alte exemple prin acest mecanism : infecții cu micoplasmă urmate de anemie hemolitică, asocierea unor cazuri de colită hemoragică cu infecții cu unele tipuri de bacili coli.

h. Antigene proprii din receptori celulari în unele boli (de exemplu receptorul pentru acetilcolină din miastenia gravis) sunt distruse de anticorpi cu specificitate pentru acești receptori.

i. Prezența în mediu a antigenului într-o formă necorespunzătoare cantitativ sau de prezentare, ca să inducă o toleranță la nivelul limfocitelor T sau B Tiroglobulina reținută în veziculele tiroidiene ajunge la nivelul celulelor limfoide în cantitate insuficientă pentru a induce toleranță naturală a limfocitului B. Cantități mai mari, eliberate accidental, după infecții, intervenții chirurgicale, pot stimula sinteza de anticorpi antitiroglobulinici.

j. Complexele imune circulante, mai ales cele formate în exces moderat de antigen pot să cauzeze, în anumite condiții, leziuni la nivelul vaselor, rinichiului, plămânului, pielii, SNC.

3. Mecanisme legate de sistemul imun. Subseturile de limfocite, prin numărul, funcția și cooperarea între ele, mențin echilibrul balanței imunologice. Perturbarea homeostaziei și apariția autoimunității pot avea cauze multiple :

a. un deficit în funcția timusului (de exemplu deficit în producția hormonului interleukin 2) se poate asocia cu grade diferite de autoimunitate ;

b. deficitul în funcția limfocitelor T_H sau T_S are drept consecință o sinteză incomplet controlată de anticorpi, astfel că, pe lângă anticorpi și imunoglobuline normale, pot fi produse diferite tipuri de autoanticorpi. Deficitul în T_S, constatat în unele boli de colagen, se manifestă prin cantități mari de gammaglobulină și prin prezența anticorpilor antinucleari, antieritrocitari, factorilor reumatoizi, etc. Cu ajutorul anticorpilor monoclonali s-a putut determina raportul T_H/T pentru aprecierea dezechilibrului imunologic ;

c. receptorii limfocitelor T sunt implicați în patogeneza mai multor boli autoimune ; unele molecule din structura lor sunt considerate ca markeri ai susceptibilității la autoimunitate ;

d. lipsa de maturare a limfocitelor este o cauză, atât pentru autoimunitate cât și pentru imunodeficiență ; s-a constatat că indivizii cu număr crescut de limfocite dublu negative, $CD4^-$, $CD8^-$ și cu receptori gama-delta, sunt susceptibili pentru procese autoimune (tiroidita Hashimoto, sarcoidoză, AR) sau pentru imunodeficiență (SIDA), Wiskot-Aldrich, ataxie telangiectazie).

e. anomalii intrinseci ale limfocitelor B pot duce la autoimunitate, cantități mici de antigen putând să fie semnale suficiente pentru o sinteză necorespunzătoare. Limfocitele B pot chiar produce anticorpi

Scanned with OKEN Scanner

antilimfocitari care distrug limfocitele T, astfel că dezechilibrul se accentuează şi mai mult ;

f. anomalii ale funcţiei macrofagelor (mai ales cele care deţin antigene Ia) se pot asocia cu stări de autoimunitate, ţinând cont de rolul macrofagelor în secvenţa imună.

4. Alţi factori pot să influenţeze spectrul autoimun :

a rasa şi zona geografică reprezintă factori de risc pentru unele boli, dar nu pentru altele. Unele afecţiuni cu autoimunitate au o distribuţie aproape egală în întrega lume, afectând toate rasele. Altele au o prevalenţă pentru anumite zone şi rase ; aşa de ex. scleroza multiplă este înregistrată cu frecvenţă mai mare în Europa de nod, SUA, Canada, decât în Australia, Noua Zeelandă, Japonia şi Africa. Această răspândire inegală a unor boli autoimune îşi are explicaţia în distribuţia diferită a HLA, antigene cu rol determinant în răspunsul imun ;

b. sexul. Unele boli autoimune au o frecvenţă mai mare la femei decât la bărbaţi. Aşa de exemplu pentru LED, Sjögren, scleroza progresivă sistemică, raportul între F : B este de 9 : 1. Deşi hormonii pot influenţa imunitatea (evoluţia favorabilă a AR la gravide), prevalenţa autoimunităţii la femei are, probabil, cauze mai complexe decât simpla creştere a hormonilor ;

c. vârsta. Pentru anumite boli autoimune, mai ales acelea care se asociază cu anticorpi, incidenţa maximă se înregistrează la populaţia vârstnică, dar mecanismele autoimunităţii crescute la vârstnici nu apar suficient de clare.

Boli cu autoimunitate

Lista bolilor şi sindroamelor cu autoimunitate cuprinde suferinţe cu manifestări clinice, cele mai diverse, care răspund la unul sau mai multe din criteriile amintite.

1. *Boli de sânge :* anemii hemolitice autoimune, purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul Evans, trombocitopenia izoimună neonatală, crioglobulinemii, neutropenia autoimună, pancitopenii.

2. *Boli ale aparatului respirator :* rinita alergică, astmul bronşic, alveolita obstructivă, eozinofilia pulmonară, pleurezia cu eozinofile, silicoza, sindromul Goodpasture, aspergiloza pulmonară, fibroza pulmonară idiopatică, sarcoidoza.

3. *Afecţiuni cardio-vasculare :* miocardiopatia primitivă, cardita reumatică, sindromul Dressler, pericardita acută idiopatică, arterite periferice.

4 *Afecţiuni renale :* glomerulonefrita prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture, glomerulonefrita idiopatică), glomerulonefrită prin complexe imune (glomerulonefrite din boala serului, poststreptococică, nefrita lupică, nefroza malarică, glomerulonefrita membranoproliferativă).

5. *Colagenozele :* lupus eritematos diseminat, artrita reumatoidă, dermatomiozita, polimiozita, sclerodermia, sindromul Sjögren, periarterita nodoasă.

6. *Boli digestive :* ulceraţia aftoasă bucală, gastrita atrofică, boala celiacă, colita ulceroasă, boala Crohn, hepatita virală, acută şi cronică, ciroza biliară primitivă.

Scanned with OKEN Scanner

7. *Boli endocrine:* anemia pernicioasă, boala Basedow, tiroidita Hashimoto, insuficiența cortico-suprarenală, hipoparatiroidismul primar, diabetul zaharat, insuficiența hipofizară, insuficiența gonadelor.

8. *Afecțiuni neurologice:* encefalomielite acute, scleroza multiplă, miastenia gravis, sindromul Guillan-Barré.

9. *Afecțiuni dermatologice:* urticaria, eczema de contact, lupus eritematos discoid, dermatita atopică, pemfigus și alte sindroame pemfigoide, dermatita herpetiformă, edemul angioneurotic.

10. *Afecțiuni oculare:* oftalmia simpatică, keratoconjunctivita atopică, uveita acută.

11. *Boli alergice:* rinita alergică, astm bronșic, anafilaxia medicamentoasă, alergia alimentară, hipersensibilitatea la înțepături de insecte, febra de fân.

Clasificarea bolilor autoimune

Spectrul larg al bolilor autoimune și caracteristicile clinice imunologice și biologice, foarte variate, au impus necesitatea unei clasificări a acestora. Dintre aceste clasificări, cea mai simplă are la bază specificitatea de organ și cuprinde 2 categorii:

a. *Boli organ-specifice* (tirotoxicoza, boala Hashimoto, anemia pernicioasă, boala Addison, gastrita atrofică, sterilitatea masculină) în care sunt cunoscute atât antigenul cât și specificitatea autoanticorpilor.

b. *Boli organ-nespecifice* (LED, lupus discoid, dermatomiozita, AR, CBP, hepatita cronică, rectocolita hemoragică) în care factorii imunologici implicați în mecanismul patogenetic, prezintă specificități multiple.

Între aceste categorii se situează bolile și sindroamele imunologice cu caracteristici aparținând ambelor grupe (sindromul Goodpasture, pemfigus, diabetul juvenil, miastenia, anemiile hemolitice autoimune, trombocitopeniile imunologice ș.a.).

Boli prin deficit imun

Bolile prin deficit imun sunt consecința cantității reduse sau a funcției deficitare a elementelor fundamentale ale sistemului imunologic: limfocitul T, limfocitul B, celulele matcă, sistemul fagocitar și complementul.

A. *Boli prin deficit al imunității umorale.* Acestea prezintă următoarele caracteristici de bază: a) număr scăzut de limfocite B în sângele periferic și în organele limfoide; b) cantitate redusă de imunoglobuline serice; c) infecții repetate provocate de germeni piogeni.

În această categorie sunt cuprinse următoarele deficite:

1. *Hipogammaglobulinemia congenitală tip Burton,* afecțiune legată de o anomalie a cromozomului X, caracterizată prin apariția la sfârșitul primului semestru de vârstă, a unor infecții piogene, datorită sintezei defectuoase a tuturor claselor de imunoglobuline. Cantitatea de gammaglobuline este sub 1 g/l (normal 15 g/l); lipsesc izohemaglutininele naturale anti-A și anti-B, iar la administrare de vaccin nu se formează anticorpi specifici. Răspuns satisfăcător la tratamentul cu gammaglobulină.

2. *Hipogammaglobulinemiile congenitale trecătoare ale copilului* interesează ambele sexe; se manifestă la copii de vârste diferite, iar

Scanned with OKEN Scanner

manifestările clinice, biologice sunt variate, în funcție de severitatea deficitului.

3. *Hipogammaglobulinemiile câștigate* se manifestă la adulți tineri la care se observă o susceptibilitate crescută la infecții piogene, asociate cu tulburări digestive și manifestări de autoimunitate. Semnele clinice se corelează cu intensitatea deficitului de producere a anticorpilor.

4. *Deficitele selective de imunoglobuline*, sau disimunoglobulinemiile au drept caracteristică sinteza redusă a unei clase de imunoglobuline, în timp ce celelalte clase se prezintă la titruri normale sau chiar crescute. Au fost descrise mai multe tipuri de disgammaglobulinemii, în practică fiecare caz prezintă caracteristici imunologice particulare, fiind adesea dificil de încadrat în tipurile clasice. Deficitul de imunoglobulină G prezintă o importanță practică deosebită dat fiind că această clasă este majoritară printre proteinele plasmatice și cuprinde majoritatea anticorpilor. La fel deficitul de IgA care se asociază cu tulburări digestive și pulmonare, frecvent, cu alte manifestări de autoimunitate.

5. *Deficitele secundare* sunt provocate prin mai multe cauze :

— pierderea imunoglobulinelor prin piele, rinichi, intestin, în cursul unor afecțiuni ale acestor organe ;

— hipogammaglobulinemiile ce apar în cursul unor infecții virale ;

— hemopatiile maligne (mielon, boala Waldenström, boala lanțurilor grele, limfoame, leucemii) se caracterizează printr-o sinteză crescută a unor clase sau fragmente de imunoglobuline și printr-o scădere a imunoglobulinelor normale și a anticorpilor ;

— alți factori : vârsta înaintată, arsurile, malnutriția și alții, se asociază cu deficite variabile ale imunității umorale.

B. *Boli prin deficit al imunității celulare.* Patologia legată de deficitul numeric sau funcțional al limfocitelor T este foarte complexă, cuprinzând următoarele aspecte : 1) deficitul global al limfocitelor T, consecință a anomaliilor timusului ; 2) deficitul limfocitelor T_H și Ts care reglează activitatea limfocitelor B și care sub aspect biologic se traduce prin perturbarea sintezei anticorpilor ; 3) deficitul limfocitelor K (killer) ; 4) deficitul limfocitelor NK (killer naturale) ; 5) deficitul funcțional al unor subpopulații de limfocite care produc limfokine.

Patologia bolilor și sindroamelor cauzate de deficitul unor subpopulații de limfocite T încă nu este bine conturat ; în acest cadru intră aplazia timică congenitală sau sindromul DiGeorge, cauzată de lipsa hormonului timic, necesar pentru „instruirea" și maturarea limfocitelor T, micoza severă a pielii și mucoaselor, agammaglobulinemia de tip elvețian cu deficit la nivelul celulei matcă, boala Nezelof, ataxia-talangiectazia și alte deficite

C. *Deficit al funcției fagocitare.* Funcția defectuoasă a celulelor din sistemul fagocitar poate să fie consecința unei anomalii intrinseci (deficit în enzimele care omoară bacteriile fagocitate) sau extrinseci (opsonizare și chimiotaxie necorespunzătoare din cauza deficitului de complement, tratamentul cu cortizon și imunodepresoare care reduc numărul fagocitelor etc.). Bolnavii cu astfel de deficite sunt susceptibili la infecții bacteriene, dar cu rezistență bună față de virusuri, ciuperci sau paraziți. Diagnosticul diferențial se face față de deficitul limfocitelor B, cu ajutorul testului NTB („nitrobluetetrazolium test").

Scanned with OKEN Scanner

D. *Deficitul complementului* poate să intereseze aproape toate componentele acestui sistem precum și inhibitorii. Cel mai frecvent întâlnit este deficitul de C_{1}NH, care este la originea edemului angioneurotic, iar deficitul C_3 este cel mai sever, afectând activitatea sistemului fagocitar.

În prezent în patologia deficitelor imune un loc central, prin numărul mare de cazuri și prin problemele medicale pe care le ridică, îl ocupă sindromul de imunodeficiență câștigată

SIDA („Syndrome Immunodeficitaire Acquis")

Acest sindrom reține în mod deosebit atenția prin răspândirea în întreaga lume, prin numărul foarte mare de bolnavi și persoane infectate, prin morbiditatea și mortalitatea extrem de ridicate, prin lipsa unei terapii eficiente și a unor mijloace de profilaxie specifică și prin problemele sociale pe care le ridică (vârsta, statutul persoanelor infectate, costul ridicat al organizării medicale și sociale etc.). Există în întreaga lume preocupări legate de toate aspectele pe care le prezintă infecția. Se spune că nicicând în istoria medicinei nu s-au făcut progrese atât de rapide, într-un timp atât de scurt, într-o boală nouă. Aceste progrese, referitoare la agentul etiologic, la mecanismul patogenetic, la aspectele clinice și epidemiologice, au fost posibile datorită unor achiziții teoretice și practice, care au permis prepararea anticorpilor monoclonali pentru diferite subseturi de limfocite sau cele referitoare la rolul citokinelor și reverstranscriptazei produsă de retroviruși.

Tabloul clinic înglobează manifestări clinice, imunologice, morfologice, biologice, cu exprimare variabilă, de la absența lor la persoanele infectate, dar aparent sănătoase, până la cele din boala SIDA completă. Debutul la 3—12 săptămâni de la infecție este uneori acut, cu febră, diaree, scădere în greutate, manifestări neuro-psihice. În cele mai multe cazuri există însă o perioadă lungă (de la 6 luni la 5 ani) de la infecție și până la apariția primelor simptome. Tabloul manifestărilor clinice este polimorf, predominând determinările cutanate și ale mucoaselor, alteori cele neurologice, pulmonare, digestive sau neoplazice. Pe baza unor criterii clinice (severitate, evoluție) și imunologice au fost prezentate mai multe clasificări care să fie utilizate pentru diagnosticul clinic. Toate clasificările recunosc trei categorii importante :

a. Infecția inaparentă, la persoane clinic sănătoase, cu sau fără modificări imunologice și cu testele pentru anticorpi pozitive.

b. Sindromul SIDA sau ARC („AIDS-Related-Complex") cu febră, stare de oboseală, scădere în greutate, pancitopenie, modificări imunologice, limfadenopatie cronică, la bolnavi cu teste pozitive pentru infecție și mai ales dacă fac parte dintr-o grupă de risc.

c. Boala SIDA completă cu sindrom Kapossi sau altă neoplazie, limfadenopatie generalizată, sindrom imunologic caracteristic și sindro-

Scanned with OKEN Scanner

mul infecțios. Manifestările infecțioase sunt cele care domină tabloul clinic în cele mai multe cazuri. Localizarea leziunilor, manifestările clinice, evoluția depind de natura, virulența, afinitatea microorganismelor care cauzează sindromul infecțios. Aceste microorganisme au fost reunite sub denumirea de germeni oportuniști care profită de deficitul imun al gazdei și care în lipsa unui răspuns imun adecvat pătrund în organism, se localizează, se înmulțesc și atacă diferite țesuturi. Printre germenii oportuniști au fost semnalate virusuri (VCM, v. herpetic, VEB, polioma, adenovirusuri), bacterii (microbacterii, shigella, salmonella, legionella, brucella), fungi (candida, aspergilus, histoplasma, coccidium, criptococus), protozoare (pneumocistis carinii, toxoplasma, criptosporidium), helminți (strongiloides).

Etiopatogeneza îmbolnăvirii

Agentul etiologic care cauzează deficitul imun este un retrovirus descris de Gallo sub denumirea de HTLV-III („human deficiency virus") și de Montagnier sub cea de LAV („lymphadenopathy virus"). Ambele denumiri sunt cuprinse în prezent sub denumirea internațională de HIV („human immunodeficiency virus") cu 2 variante structurale HIV 1 și HIV 2. Morfologic, HIV aparține subgrupului lentivirus, fiind constituit dintr-un nucleu central în structura căruia au fost identificate mai multe proteine (p. 25, p. 18, p. 34, p. 40, p. 68 ș.a.) și o anvelopă cu 2 proteine structurale importante (gp. 41 și gp. 110), aceasta din urmă servește ca moleculă de adeziune care mediază pătrunderea virusului în celula țintă. S-a demonstrat variabilitatea genetică foarte mare a acestor glicoproteine, datorită substituirii între mai mulți aminoacizi, variabilitatea pe care particula virală o folosește ca avantaj selectiv pentru evitarea atacului imun. Alt element structural definitoriu este reprezentat de enzima reverstranscriptaza, capabilă să folosească materialul din ARN-ul viral pentru construcția ADN-ului care permite înmulțirea virusului.

Mecanismul patogenetic prin care se produc toate leziunile și manifestările clinice ale bolii este legat direct de deficitul imun care interesează limfocitul T_H. Moleculele CD4 din structura acestui subset de limfocite servesc ca receptori pentru virus care, pătrunzând în celulă, se înmulțește, determinând în final distrugerea acesteia. S-a constatat o relație directă între tabloul și evoluția clinică a infecției și numărul limfocitelor $CD4^+$. Prăbușirea dramatică a reactivității organismului, interesând toate compartimentele răspunsului imun, se explică prin rolul cheie al T_4 care, prin citokinele pe care le secretă, controlează atât imunitatea umorală (limfocite B și sinteza de Ig) cât și cea celulară (limfocitele T_H, T_S, T_C).

Diagnosticul clinic prezumtiv, are la bază manifestările sindromului infecțios și este susținut de constatarea deficitului imun și de apartenența bolnavului la o grupă de risc.

Diagnosticul de certitudine al bolii SIDA se bazează pe evidențierea prin tehnici imunoenzimatice (ELISA) a anticorpilor antivirali specifici. În unele cazuri dubioase acest diagnostic trebuie confirmat printr-o metodă cu specficitate foarte mare cum ar fi imunofluorescența sau Western-Blott (WB).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul are două obiective principale : distrugerea sau inactivarea virusului și refacerea echilibrului imunologic.

a. Terapia antivirală înglobează inhibitori ai adsorbției virusului (AL721), inhibitori ai reverstranscriptazei (Suramina, Foscarnetul, Rifabutina, AZT) și ai sintezei de ARN (Ribavirina). Această terapie prezintă numeroase inconveniente (doze mari și perioade lungi de adiminstrare, cost ridicat, reacții adverse), iar eficiența clinică este foarte scăzută. Unele rezultate s-au obținut cu AZT, iar mai nou cu două preparate DDI și DDC care din 1991 se află în faza de experimentare clinică.

b. Pentru refacerea echilibrului imunologic s-au folosit o serie de mijloace printre care tratamentul cu izoprinozină, Imuthiol, ciclosporină, care cresc numărul limfocitelor T_H, transplantul medular, transfuzii de limfocite, perfuzii cu IL-2 și interferon gamma, precum și seroterapia cu anticorpi monoclonali, cu specificitate pentru glicoproteinele de înveliș al virusului sau pentru moleculele CD4, în încercarea de a bloca adeziunea și pătrunderea particulelor virale în celula țintă.

Epidemiologia infecției cu HIV cuprinde următoarele aspecte : morbiditatea, mortalitatea, sursele de infecție, căile de transmitere și profilaxia.

a. Morbiditatea este foarte ridicată deoarece nu există o rezistență naturală. Boala este răspândită în întreaga lume, cu zone endemice în Africa și cu o prevalență a îmbolnăvirilor în America de Nord și Europa. Numărul cazurilor de infecție cu HIV este dificil de apreciat până când nu se încheie campania de folosire pe scară lară, în întreaga lume, a testelor de diagnostic. Și la noi în țară au fost descoperite numeroase cazuri, mai ales printre copiii din colectivități, numai după utilizarea Kit-urilor de diagnostic.

b. Mortalitatea este de asemenea foarte mare ; șansele de supraviețuire a bolnavilor sunt reduse. Pentru cei diagnosticați de ex. ; înainte de 1984 mortalitatea a fost de aproape 80%.

c. Sursele de infecție sunt reprezentate de omul bolnav și cu deosebire de persoanele sănătoase infectate.

d. Căile de transmitere sunt numeroase :

— contactul sexual (virusul prezent în spermă și secreții vaginale) ;

— sânge și preparate de sânge ;

— seringi contaminate (folosite la autoadministrarea drogurilor) ;

— congenital, de la mame infectate la copii ;

— alte materiale pot transmite infecția la cei care îngrijesc bolnavii.

e. Profilaxia nespecifică înglobează măsuri care să limiteze răspândirea infecției : descoperirea și supravegherea surselor de infecție examinări periodice la grupele de risc, folosirea unor materiale protectoare, măsuri stricte de protecție în unitățile clinice, educația sanitară, etc.

f. Profilaxia specifică, prin vaccinare ar fi singura modalitate de prevenire și eradicare a bolii. Deși s-au făcut numeroase încercări (variante infecțioase nepatogene, virus omorât, subunități virale, peptide sintetice, virusuri infecțioase recombinate, anticorpi antiidiotip), până acum nu s-a reușit să se prepare un vaccin care să inducă o protecție eficientă față de toate variantele structurale virale.

Scanned with OKEN Scanner

MECANISME IMUNOPATOLOGICE ÎN BOLILE AUTOIMUNE

Cele patru tipuri clasice descrise de Gell și Coombs, tipul I (hipersensibilitatea imediată), tipul II (anticorpi citotoxici), tipul III (complexe imune) și tipul IV (hipersensibilitatea întârziată) au fost ulterior completate cu alte mecanisme, tipul V (anticorpi antireceptor) și tipul VI (citotoxicitatea dependentă de anticorpi). Unul dintre aceste tipuri imunoppatologice poate fi decelat într-o boală sau sindrom cu mecanism autoimun. Uneori unul dintre tipurile amintite este predominant ; este cazul tipului I pentru afecțiunile alergice, a tipului II pentru imunopatiile hematologice, a tipului III în bolile prin complexe imune sau a tipului V în miastenie. Alteori explorarea imunologică evidențiază factori care aparțin la 2 sau mai multe tipuri imunopatologice ; este exemplul reumatismului și complicațiilor sale cardiovasculare (tipul III și IV) al afecțiunilor hepatice (tipul III, IV și VI).

1. Hipersensibilitatea imediată (Tipul I)

Bolile și sindroamele provocate prin acest mecanism alcătuiesc o patologie distinctă, bine conturată, cea a afecțiunilor imunologice. Importanța acestui domeniu este legată de numărul mare de cazuri (se apreciază cel puțin 10% din populație care suferă de o formă sau alta de alergie) și de dificultățile de tratare a lor.

Tabloul clinic înglobează o gamă largă de manifestări, de cele mai multe ori localizate (erupții cutanate polimorfe, edeme, conjunctivită, rinită, sinuzită, crize de astm), dar uneori generalizate, mergând până la șocul anafilactic.

Toate aceste manifestări sunt consecința reacției între antigen și anticorp, fapt care justifică încadrarea alergiilor în patologia imunologică.

Antigenul (alergenul). În principiu orice antigen poate fi un alergen potențial. În practică sunt semnalate mai frecvent următoarele categorii de alergeni : polenuri, praf de casă, (amestec de resturi alimentare și vegetale, pene, acarieni, resturi de păr de animale etc.), alimente (ouă, carne de pește, tomate, lapte, spanac, căpșuni), venin uri de insecte (albine, viespi, țânțari, păianjeni), medicamente, vaccinuri, substanțe chimice, agenți fizici.

Anticorpul (reagina) este reprezentat de IgE. În condiții normale, sinteza de IgE este foarte scăzută. Persoanele alergice au în sânge cantități de zeci și chiar de sute de ori mai mari decât cele sănătoase. Această capacitate de producere anormală de IgE a fost denumită de Coca și Cooke atopie și se transmite ereditar. Funcția patologică a IgE este determinată de proprietatea moleculelor de a se fixa prin CH_3 și CH_4 a Fc pe anumite celule (funcție citotropică).

Celulele țintă sunt reprezentate de bazofilele din sânge și de mastocitele din țesuturi. Aceste celule au receptori pentru IgE, iar în ctioplasmă granule conținând substanțe cu acțiune farmacologică (his-

Scanned with OKEN Scanner

tamina, factorii chimiotactici pentru PN și E, heparină, chimază, triptază, kalicreină, aril-sulfataza, beta-glucuronidază).

Mecanismul imunopatologic al manifestărilor alergice cuprinde două etape : a. sensibilizarea, adică producția de IgE și fixarea moleculelor pe celulele țintă ; b. manifestarea clinică a sensibilizării, care se produce la o nouă expunere, când antigenul leagă încrucișat 2 molecule de IgE fixate pe celula țintă. Această legare duce la o apropiere și contopire a receptorilor ; se activează o enzimă proteolitică, serinesteraza, care declanșează procese biochimice care, în final, determină degranularea și eliberarea mediatorilor farmacologici. Manifestările clinice sunt consecința acțiunii acestor substanțe asupra pereților vaselor, mucoaselor, mușchilor netezi. Aceste manifestări apar rapid (câteva minute până la 1—2 ore) de la expunerea persoanelor sensibilizate, de unde și denumirea de hipersensibilitate imediată. Aceste manifestări se sting după eliminarea alergenului ; uneori însă procesul se cronicizează în urma acțiunii unor mediatori secundari, leukotriene și prostaglandine, generați în citoplasma celulelor țintă.

Diagnosticul clinic se bazează în primul rând pe o anamneză foarte atentă, în cursul căreia se urmărește să se precizeze natura antigenului, tipul manifestărilor clinice, timpul de apariție de la pătrunderea antigenului, existența unui factor genetic.

Diagnosticul de laborator include metode in vivo (teste cutanate, teste de provocare) și in vitro (determinarea cantitativă a IgE prin RIST și PRIST sau specificitatea pentru alergen prin RAST, capacitatea histaminopexică).

Diagnosticul diferențial se face față de reacțiile pseudoalergice (anafilactoide, idiosincrazia) provocate de anafilatoxine sau de alți eliberatori de histamină, de intoleranță individuală, de toxicitatea unor produse. În aceste situații explorarea imunologică este negativă.

Tratamentul simptomatic urmărește combaterea sau atenuarea manifestărilor clinice prin antihistaminice, corticosteroizi, cromoglicat de sodiu, teofilină, epinefrină care blochează eliberarea mediatorilor sau moderează acțiunea lor asupra substratului tisular.

Tratamentul patogenetic include administrarea de alergene denaturate care favorizează formarea de limfocite Ts, cu acțiune supresoare asupra limfocitelor B producătoare de IgE sau desensibilizarea (inocularea de doze mici crescânde de alergen) prin care se urmărește sinteza de anticorpi blocanți din clasa IgG, care neutralizează alergenul în circulație sau ocupă receptorii de pe celula țintă, împiedicând sensibilizarea.

2. Anticorpi citotoxici (Tipul II)

Mecanismul prin anticorpi citotoxici este incriminat în patogeneza imunopatiilor hematologice, în unele tipuri de glomerulonefrită, în anumite cazuri de sterilitate și în unele afecțiuni endocrine și cutanate. Producția anticorpilor este stimulată de izo sau autoantigene, iar conflictul cu acestea provoacă leziunea celulelor și țesuturilor în a căror structură se găsesc. Anticorpii citotoxici aparțin la două categorii distincte sub aspectul originei, specificității și modului lor de acțiune : izoanticorpi și autoanticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

A. Izoanticorpi citotoxici

Sinteza lor este provocată de izoantigene (antigene de la organisme diferite, de aceeași specie). Ei sunt la originea proceselor de izoimunizare.

1. Izoimunizarea anti-eritrocitară este la originea anemiei hemolitice (eritroblastoza fetală, icter nuclear) de la nou născuți. Izoanticorpii citotoxici, care provoacă acest proces de izoimunizare, sunt sintetizați de mamele dd (Rh-negative) și sunt specifici componentului D, care este antigenul major din sistemul Rh, prezent pe hematiile fătului, fiind moștenit de la tată (Rh-pozitiv). Izoanticorpii anti-D sunt IgG, care trec prin placentă, se fixează pe eritrocitele fătului, producând distrugerea lor. Pentru prevenirea izoimunizării este importantă urmărirea gravidelor Rh-negative, prin determinarea anticorpilor anti-D (titrul critic este 1/32) și prin administrarea globulinei anti-D în primele 48 ore de la naștere.

În unele cazuri, izoimunizarea poate fi provocată și de antigenele din sistemul ABO.

2. Izoimunizarea antileucocitară la gravide este un proces care se desfășoară fără consecințe patologice pentru făt. Femeile, mai ales cele multipare, sintetizează izoanticorpi cu specificitate pentru antigenele leucocitare ale copilului, dar sunt lipsiți de patogenicitate.

3. Izoimunizarea anti-trombocitară poate să determine unele efecte nocive asupra fătului. Izoanticorpii anti-trombocitari pot să provoace un grad redus de trombocitopenie, fără consecințe nocive, dar, uneori, copiii se nasc cu un sindrom hemoragipar.

4. Un proces de izomunizare poate să fie la originea unor cazuri de sterilitate la femei, la care se constată o sinteză locală, anticorpii cu specificitate pentru antigenele spermatice, fiind prezenți în secrețiile vaginale. Ei se fixează pe spermatozoizi, îi imobilizează, împiedicând fertilizarea.

B. Autoanticorpii citotoxici

Autoanticorpii citotoxici sunt incriminați în mecanismul patogenetic al anemiilor, leucopeniilor și trombocitopeniilor autoimune precum și al altor boli și sindroame cu autoimunitate. Sinteza lor este provocată de antigene din structurile proprii care, din anumite cauze nu sunt recunoscute ca „self" de elementele sistemului imun.

1. Autoimunizarea anti-eritrocitară este la originea cazurilor de anemie hemolitică autoimună (AHAI) semnalate la toate vârstele. Au fost descrise mecanismele probabile de apariție a anticorpilor anti-eritrocitari (AAc Anti-E) : a. denaturarea antigenelor eritrocitare prin acțiunea unor microorganisme, medicamente, substanțe chimice, astfel încât, pierzând marca autorecunoașterii, devin susceptibile să stimuleze sinteza de AAc anti-E ; b. reactivitatea încrucișată este mecanismul susținut de cazuri de AHAI apărute în cursul sau în urma unor infecții ; anticorpii îndreptați împotriva unor antigene microbiene sau virale, reacționează încrucișat cu antigene cu structură similară de pe hematii ; c. perturbările aparatului imun în cursul cărora lim-

Scanned with OKEN Scanner

focitele B autoreactive pot să scape de controlul supresor, deficitar, sau sunt activate nespecific, devenind apte de sinteză de AAc printre care și anti-E. Această perturbare imunologică este probabil la originea anemiilor asociate unor procese limfoproliferative (mielom, limfoame, leucemii) sau altor boli autoimune.

Mecanismul distrugerii eritrocitare prin AAc este diferit fiind dependent de clasa la care aparțin. AAc din clasa IgM, care fixează bine C' provoacă o hemoliză intravasculară; cei din clasa IgG determină o distrugere mai lentă, dar continuă, prin sechestrarea hematiilor încărcate cu anticorpi, de către celule din splină care posedă receptori pentru fragmentul C3b ai C'. Deci în mecanismul hemolizei AAc acționează prin intermediul complementului pe care îl fixează și îl activează.

Diagnosticul clinic este cel de sindrom anemic pe baza semnelor clinice (ameteală, oboseală, paloare, uneori icter) și de laborator (nr. hematiilor, cantitatea de Hb, hematocrit). Diagnosticul imunologic prin care se precizează natura autoimună a procesului, se bazează pe evidențierea AAc anti-E prin testul Coombs globular și seric. Pentru atitudinea terapeutică este importantă precizarea clasei IgM sau IgG a AAC prin testul Coombs specific, folosind antiseruri monospecifice. În unele cazuri particulare se poate face explorarea diferitelor tipuri de hemolizine (calde, reci, bifazice) sau se recurge la examinări radioizotopice.

Tratamentul cu specific imunologic urmărește reducerea sintezei de AAc prin droguri cu acțiune selectivă asupra limfocitelor B.

2. Autoimunizarea anti-leucocitară este la originea unor leucopenii asociate cu alte boli autoimune sau cu unele sindroame limfoproliferative. Diagnosticul se bazează pe evidențierea AAc anti-L prin tehnica leucoaglutinării, prin testul Coombs leucocitar sau testul de consum al antiglobulinei.

3. Autoimunizarea anti-trombocitară este provocată de AAc antitrombocitari cu specificitate pentru antigenele trombocitare proprii modificate de microorganisme sau de droguri (purpura la Sedormid). În cadrul trombocitopeniilor autoimune este mai bine conturat cadrul PTI (purpura trombocitopenică idiopatică). Diagnosticul trombocitopeniilor imunologice se bazează pe evidențierea AAc anti-T prin trombaglutinare, prin metoda Steffen, sau prin testul Harrington.

4. Alte boli în care sunt incriminați autoanticorpii citotoxici, includ unele cazuri de sterilitate masculină determinată de AAc față de antigenele spermatice eliberate în cursul unor procese inflamatorii sau în urma unor intervenții chirurgicale; tot în această categorie sunt cuprinse unele cazuri de glomerulonefrită cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture).

3. Complexe imune (Tipul III)

Primele observații asupra unei boli prin complexe imune au fost făcute, încă de la începutul secolului de către von Pirquet care a observat în cursul seroterapiei la bolnavii cu difterie, un tablou caracteristic cu febră, erupții cutanate, glomerulonefrită, artrită, pe care îl denumește boala serului. Mult mai târziu, acest mecanism prin com-

Scanned with OKEN Scanner

plexe imune a fost suspectat în patogeneza unor boli cu manifestări clinice asemănătoare cu cele din boala serului.

Rolul patogen al complexelor imune a fost documentat prin numeroase modele experimentale în cursul cărora au fost reproduse, prin administrarea de antigen sau de complexe gata formate in vitro, leziuni asemănătoare cu cele din boala de la om. S-a demonstrat că sunt nocive complexele imune în moderat exces de antigen care au o mărime potrivită pentru a fi reținute în țesuturi.

Patologia prin complexe imune cuprinde boli și sindroame care au în comun manifestările de suferință din partea organelor și țesuturilor unde s-au depozitat aceste complexe.

1. *Boala serului* în care antigenul din complexe este reprezentat de proteina serică a animalului pe care s-a preparat serul terapeutic. Manifestările clinice apar în momentul în care anticorpii precipitanți au ajuns la un titru potrivit pentru formarea complexelor nocive.

2. *Bolile de colagen.* Mecanismul prin complexe a fost bine documentat pentru LED, AR și PAN și mai puțin pentru sclerodermie și sindromul Sjögren.

a. Lupusul eritematos diseminat se consideră a fi boala tipică prin acest mecanism. Manifestările cutanate (erupții, aspectul patognomonic al eritemului și edemului de la față) sunt consecința vasculitei prin depunerea complexelor în pereții vaselor. Sunt de asemenea caracteristice manifestările de suferință renală (glomerulonefrita lupică) și articulară, induse de depozitele din rinichi și țesutul articular. Uneori pot fi interesate în procesul patologic și alte organe și țesuturi (plămânul, inima, sistemul nervos). Antigenele din complexele imune sunt materiale nucleare (ADN, nucleoproteina, histona). În sinteza anormală a AAc față de aceste antigene este incriminat un factor genetic dat fiind faptul că boala se manifestă în 80% la femei. Diagnosticul clinic care se bazează pe simptomatologia amintită trebuie confirmat prin explorările imunologice care evidențiază prezența anticorpilor anti-nucleari (fenomenul LE, imunofluorescența) precum și al altor factori (gamaglobulinele crescute, factori reumatoizi, anticorpi cu specificitate pentru antigene din elementele figurate ale sângelui etc.), rezultați din perturbarea imună.

b. Artrita reumatoidă. Factorul imunologic de la care pornesc interpretările cu privire la patogeneză este factorul reumatoid (FR), anticorp anti-gamaglobulină aparținând clasei IgM și uneori IgG sau IgA. Depunerea în țesutul sinovial al complexelor FR-gamaglobulină antrenează un proces inflamator local, cu manifestări de suferință pe articulațiile mici. Diagnosticul imunologic, indispensabil pentru diagnosticul bolii, se bazează pe evidențierea FR prin reacțiile Waaler-Rose (titrul semnificativ 1/32) și latex-gamaglobulină (pozitivitate la 1/20).

c. Periartrita nodoasă (PAN). Leziunile și manifestările clinice sunt consecința depunerii complexelor imune (în 50% din cazuri, acestea sunt formate din AgHBs și anti-HBs) în pereții arterelor. Procesul inflamator local este declanșat și susținut de celule inflamatorii (polinucleare, monocite, macromorfage) care se acumulează în urma activării C'.

3. *Glomerulonefrite (GN).* Se apreciază că majoritatea GN de la om sunt produse prin acest mecanism. La microscopia electronică se

Scanned with OKEN Scanner

pot vizualiza depozitele de complexe de-a lungul membranelor bazale. Aplicând tehnica imunofluorescenței pe preparatele din p.b.r. se poate aprecia localizarea acestor complexe. Diferitele forme clinice și histopatologice de GN (difuză, proliferativă, membranară, Sindromul Berger, lupică, sclerozantă ș.a.) se corelează cu localizarea depozitelor (subepitelial, subendotelial, mesangial) și cu compoziția complexelor. În unele cazuri a fost posibil să se precizeze natura antigenelor din complexe (streptococice, virale, plasmodiale, nucleare, IgA, tumorale). La criteriile obișnuite de diagnostic (proteinurie, hematurie, sediment urinar, oligurie, hipertensiune) se adaugă cele imunologice (imunofluorescența și titrul complementului).

4. *Crioglobulinemiile* înglobează determinări cutanate (mai rar renale sau de altă natură), consecință a leziunii vasculare, care se manifestă frecvent după expunerea la rece (acrocianoză, Sindrom Raynaud, ulcerații și chiar gangrenă), cu localizare predominantă la zonele periferice. Leziunea vasculară este provocată de crioglobuline care sunt complexe imune în compoziția cărora intră diferite clase de imunoglobuline. O clasificare a crioglobulinemiilor cuprinde 3 categorii : *crioglobulinemii mixte* care se asociază unor boli autoimune și cu complexe alcătuite din două clase de Ig ; *crioglobulinemii monoclonale* asociate cu boli proliferative și cu complexe formate dintr-o singură clasă ; *crioglobulinemii esențiale* neasociate altor boli și cu crioglobuline mixte. Diagnosticul imunologic urmărește evidențierea din ser a crioglobulinelor și studiul lor imunochimic.

5. *Alte boli* în care a fost incriminat mecanismul prin complexe imune sunt cardita reumatică, pneumonia interstițială, boala Crohn, boala coeliacă, unele afecțiuni hepatice, tiroidiene, oculare ș.a. De altfel, complexele imune au fost decelate în numeroase alte boli dar rolul lor patogen nu a fost documentat. Este foarte important să se facă distincția între boli prin complexe imune în care acest tip de mecanism este bine documentat și boli cu complexe imune, boli cu etiopatogeneză cunoscută, unde semnificația complexelor imune rămâne obscură.

Mecanismul producerii leziunilor în bolile prin complexe imune apare suficient de clar. Fixarea C' de către aceste complexe și activarea lui pe cale clasică, determină eliberarea de anafilatoxine, factori chimiotactici, de aderență, factori care provoacă acumularea de celule inflamatoare, care acționează nociv asupra țesutului interesat în conflictul imunologic. Rolul complementului în producerea leziunilor a fost documentat în modele experimentale, în care animalele la care s-a distrus complementul seric prin venin de cobră au rămas sănătoase după includerea complexelor.

4. Hipersensibilitatea întârziată (Tipul IV)

Hipersensibilitatea întârziată (hsî) semnifică apariția tardivă la 24—48 ore, a unei reacții inflamatorii locale, după inocularea de antigen la organismele sensibilizate. Se utilizează și denumirea de hipersensibilitate celulară deoarece procesul inflamator este mediat de acumularea de celule (limfocite, monocite, macrofage), iar sensibilizarea se transmite prin limfocite T, fiind independentă de anticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul și severitatea leziunilor, provocate prin acest mecanism, se extind pe o scară foarte largă, de la simpla infiltrație cu fenomene locale minime, la leziuni necrotice severe cu fibroză extinsă. Uneori, atunci când se absoarbe o cantitate suficientă de antigen în circulație, procesul local se poate generaliza, cu manifestări sistemice.

Specificitatea reacțiilor de hsî se manifestă atât în faza inductoare cât și în cea efectoare ale răspunsului imun. În prima fază, specificitatea este imprimată de recunoașterea de către limfocitele T ($CD4^+$) a antigenului în asocierea cu moleculele HLA-casa II. În faza efectoare, specificitatea este dată de recunoașterea de către limfocitele Tc ($CD8^+$) a antigenului din celula țintă, în cooperare cu HLA-clasa I.

Antigenele implicate în hsî sunt de origine, natură și structură foarte diferite: antigene bacteriene (micobacterii, salmonella, Brucella), virale, parazitare, fungice, haptene (droguri și substanțe chimice), molecule HLA.

Mecanismul producerii leziunilor în hsî. Ținta reacțiilor de hipersensibilitate celulară este reprezentată de celulele care conțin antigenele amintite mai înainte. Au fost documentate două modalități diferite de distingere a acestor celule:

1. Citotoxicitatea directă exercitată de celulele Tc. În prima fază, specifică, are loc adeziunea celor două celule. A 2-a fază, dependentă de ionii de Ca, constă în asamblarea unor canalicule care fac legătura între celule. În a 3-a fază se produce distrugerea celulei țintă de către substanțele citolitice conținute în granulele limfocitelor Tc. Au fost identificate două grupe de astfel de substanțe cu efect citolitic: a. grupa perforinelor, constituită din glicoproteine cu structură similară a complementului C_9. Aceste perforine se polimerizează în interiorul canaliculelor, determinând leziuni membranare, dezechilibrul osmotic și moartea celulei țintă; b. grupa granzimelor, în care sunt incluse enzime de tipul proteazelor; la om au fost izolate și caracterizate două astfel de substanțe: Hu TSP (human T cell serin proteinase) și HLP (human lymphocyte protease).

2. Citotoxicitatea mediată de limfokine. Limfocitele T activate secretă o serie de factori solubili cu proprietăți chimiotactice, inhibitoare ale migrării celulelor sau activatoare a acestora. Prin acești factori, limfocitele T recrutează și cooperează cu alte celule (monocite, macrofage, polinucleare, neutrofile și eozinofile) a căror prezență și comportament explică multe aspecte din tabloul histopatologic al reacțiilor de hsî. Au fost izolate și descrise mai multe limfokine dintre care unele cum ar fi limfotoxina au o acțiune nocivă directă, altele, de ex. MIF (migration inhibitory factor) sau MAF (macrophage activation factor) care acționează prin intermediul celulelor pe care le activează.

Semnificația reacțiilor de hsî.

Reacțiile de hipersensibilitate celulară pot fi benefice pentru organism, dar uneori ele pot deveni nocive, când sunt stimulate de autoantigene sau când se amplifică procesul inflamator.

1. Rolul protector al rhî

Reacțiile de hsî reprezintă în primul rând un proces fiziologic, un mecanism major de protecție, în cursul cărora antigenele străine

Scanned with OKEN Scanner

sunt recunoscute iar celulele unde s-au localizat sunt distruse. Bacteriile care se localizează intracelular și sunt protejate de atacul anticorpilor, sunt eliminate prin acest mecanism. Tot așa sunt atacate celulele infectate cu virusuri ; eliminarea particulelor virale împiedică cronicizarea procesului și limitează răspândirea infecțiilor virale. Distrugerea hepatocitelor infectate cu VHB de către limfocitele Tc și manifestările de hepatită acută constituie un proces imun normal, de apărare antivirală, care determină eliminarea virusului din ficat și favorizează regenerarea hepatică și vindecarea. Acest exemplu poate fi extins și la alte infecții virale cu tropism pentru alte organe și țesuturi. Deficitul factorilor care amorsează procesul inflamator stă la originea hepatitelor cronice sau a altor infecții virale cronice. Același mecanism poate fi eficient în limitarea proceselor neoplazice, mai ales a celor cu etiologie virală.

2. *Semnificația patologică a rhî*

Răspunsul imun normal, protector, poate deveni nociv mai ales în condițiile amplificării procesului inflamator prin antrenarea altor sisteme (de coagulare, fibrinolitic, al complementului, kininelor, leukotrienelor, prostaglandinelor), care pot transforma o reacție de intensitate redusă într-un proces inflamator extins, cu distrugeri celulare și tisulare și cu dereglarea funcțională consecutivă acestora.

Boli prin mecanism de tip IV

În cadrul patologiei prin hsî sunt cuprinse numeroase boli și sindroame ; în unele dintre ele acest mecanism este predominant și bine documentat, în altele se asociază cu alte mecanisme, fără să se poată preciza importanța unuia sau altuia din aceste mecanisme.

1. *Afecțiuni ale aparatului respirator.* În tbc, răspunsul imun duce la o acumulare de macrofage și alte celule, cu formare de granuloame caracteristice. Pneumonia interstițială este de asemenea un proces cronic cu granuloame și fibroză. În sarcoidoză, infiltrația cu celule mononucleare, limfocite, macrofage, celule epiteloide gigante, eozinofile, neutrofile, determină formarea de granuloame de sarcoid. Mecanismul este incriminat de asemenea în infecții pulmonare cu v. sincițial respirator, mixovirusuri, rinovirusuri, sau adenovirusuri.

2. *Afecțiuni dermatologice.* Mecanismul prin hsî este mai bine documentat în unele eczeme (dermatita de contact) produse de sensibilizarea prin diferite substanțe (crom, nichel, cobalt, detergenți, medicamente, agenți fizici etc.) care captate și prezentate de celulele Langerhans limfocitelor T, induc procesul inflamator cu manifestările caracteristice bolii.

3. *Unele afecțiuni neurologice ale SNC* (scleroza multiplă și alte boli demielinizante) sau periferic (sindromul Guillan-Barré) se caracterizează prin procese inflamatorii evocatoare pentru reacțiile de hsî.

4. *Afecțiuni endocrine* sunt amintite în cadrul bolilor prin acest mecanism, pornindu-se de la constatarea sensibilizării limfocitelor de la bolnavi la antigene microsomale, tiroglobulină, factor intrinsec, extracte gastrice, pancreatice. Infiltrația tiroidei, stomacului, pancreasului cu celule mononucleare, ca și etiologia virală incriminată, aduc ar-

Scanned with OKEN Scanner

gumente în plus pentru suspectarea acestui mecanism în tiroidita Hashimoto, anemia pernicioasă, diabet, b. Addison.

5. *Afecțiuni hepatice.* Explorarea imunologică a evidențiat o sensibilizare a limfocitelor T nu numai la antigenele virale dar și la cele hepatospecifice din membrană și citoplasmă. Aceste rezultate, coroborate cu aspectul histopatologic al procesului inflamator și cu etiologia virală, sunt evocatoare pentru acest mecanism.

6. *Afecțiuni digestive.* Patogeneza b. Crohn, b. coeliace și rectocolitei hemoragice conține elemente ale mecanismului de tip IV.

7. *Reumatismul și cardita reumatică.* Mai multe constatări din această boală sunt sugestive pentru rolul imunității celulare : infiltrația miocardului cu celule mononucleare, aspectul histologic al nodulilor Ashoff și subcutanați, distrugerea celulelor cardiace în vitro de către limfocitele bolnavilor, dereglări în numărul și funcția limfocitelor. În patogeneza bolii se pare că mecanismul de tip IV se asociază cu cel de tip III.

8. *Rejetul homografelor.* Deși răspunsul imun este unul normal, el este defavorabil pentru purtătorul unei grefe. Dacă rejetul supraacut, la gazdele în prealabil sensibilizate, este determinat de anticorpi și complement, rejetul acut, care se manifestă la 1—2 săptămâni, este provocat prin mecanism de hsî.

9. *Reacția grefei contra gazdei* este o reacție de hsî care constă din atacul celulelor și țesuturilor gazdei de către celulele imunocompetente cuprinse în țesutul sau organul grefat.

5. Anticorpi anti-receptor (Tipul V)

Mecanismul prin anticorpi anti-receptor (R) prezintă două aspecte, cu consecințe diferite pentru funcția celulei, dependente de titrul anticorpilor anti-R și de porțiunile din R-celular cu care interacționează. Unii anticorpi anti-R imită acțiunea hormonilor (sau a altor substanțe) care stimulează activitatea celulei, cu toate consecințele care decurg din hiperfuncția celulară. Alteori, anticorpi anti-R blochează R și împiedică stimularea activității, cu manifestări legate de hipofuncția organului respectiv.

Cadrul patologiei prin acest mecanism cuprinde un număr limitat de boli și sindroame.

1. *Miastenia gravis.* Anticorpul este îndreptat împotriva receptorilor pentru acetilcolină din plăcile terminale de la joncțiunea neuromusculară, blocând acțiunea acestui neurotransmițător.

2. *Afecțiunile tiroidei.* În b. Graves, anticorpul, îndreptat împotriva receptorului pentru TSH (thyroid stimulating hormon), imită acțiunea acestui hormon, determinând hiperfuncția celulară cu sinteză crescută de T_3 și T_4. Gradul de toxicitate a tiroidei se corelează mai bine cu titrul anticorpilor anti-R, decât cu mărimea și numărul nodulilor toxici. În mixedemul primar legarea anticorpilor de R blochează acțiunea stimulatoare a TSH, astfel că activitatea redusă a celulei determină cu timpul atrofia glandei, cu toate consecințele hipofuncției tiroidiene.

Scanned with OKEN Scanner

3. *În diabetul insulino-rezistent* anticorpii sunt îndreptați atât împotriva unor antigene din structura celulelor beta-insulare cât și a receptorilor celulari pentru insulină.

4. *Unele cazuri de astm și boală de fân* sunt cauzate de blocarea receptorilor beta-2-adrenergici.

5. Se apreciază că *unele cazuri de insuficiență renală* sunt consecința blocării, prin anticorpi specifici, a receptorilor pentru hormonul paratiroidian din tubulii renali.

6. În *anemia pernicioasă* anticorpii anti-celule parietale gastrice joacă și rol de anticorpi anti-R atunci când blochează receptorul pentru gastrină și interferează cu secreția de acid.

6. Citotoxicitatea dependentă de anticorpi (Tipul VI)

Mecanismul de tip VI conține elemente ale tipului II (anticorpi citotoxici) și ale tipului IV (hipersensibilitate celulară). Ceea ce face ca acest mecanism să fie considerat independent este natura celulelor efectoare și modul lor de acțiune. De altfel, acest tip de mecanism a fost foarte bine documentat prin metode in vitro. Este clasic studiul distrugerii eritrocitelor îmbrăcate cu IgG de către celulele mononucleare în cultură. De asemenea a fost demonstrată citoliza in vitro, prin acest mecanism al celulelor infectate cu unele virusuri (VEB, herpetic, rujeolic).

Participarea acestui mecanism în afecțiunile cu mecanism imun la om este mai degrabă sugerată, deoarece lipsesc cercetările care să atesteze distrugerea celulelor țintă de către celule din sângele periferic al bolnavilor. Este cert că hematiile în anemiile hemolitice cu anticorpi IgG sunt sechestrate și distruse în splină. Există un model foarte elegant care incriminează citotoxicitatea dependentă de anticorpi în afecțiuni hepatice. La microscopia electronică se observă distrugerea hepatocitelor (celule Chang) în cultură de către limfocitele de la bolnavi. Citoliza este însă mult mai rapidă și mai eficientă dacă se adaugă la mediul de cultură și ser de bolnav, conținând anticorpi specifici.

Celulele implicate în acest mecanism aparțin unei populații de limfocite, denumite celule K (Killer) care posedă ca element structural definitoriu pentru funcția pe care o îndeplinesc și anume receptorul pentru fragmentul Fc al IgG. Această structură explică și mecanismul citolizei : antigenul de pe celula țintă este recunoscut și legat prin fragmentul Fab dar citoliza se face de către celula K, care leagă fragmentul Fc al IgG.

Celulele K și NK (Killer naturale) sunt implicate în procesele de apărute antitumorală. Antigenele tumorale de natură virală sunt recunoscute specific de celulele K, pe când activitatea antitumorală a celulelor NK este nespecifică.

Se pare că limfocitele K nu sunt singurele elemente implicate în acest tip de mecanism, deoarece și alte celule (monocit, macrofage, PN, eozinofile) posedă receptori pentru Fc al IgG. Eozinofilele par să fie elementele efectoare în distrugerea paraziților prin acest mecanism.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care participă la procesul de citoliză sunt diferiți de la o celulă la alta. Limfocitele K acționează nociv prin lisosomi, PN prin radicali de oxigen și mieloperoxidază, monocitele și macrofagele prin enzimele lisosomale, enzinofilele prin peroxidază și proteina bazică.

METODE IMUNOLOGICE UTILIZATE ÎN CLINICĂ

În cadrul laboratorului clinic, metodele de investigație imunologică sunt aplicate în scop diferit : a) pentru diagnostic, b) pentru elucidarea patogenezei sau a unor verigi din lanțul mecanismului de producere al bolii, c) pentru aprecierea evoluției, d) pentru alegerea și urmărirea tratamentului.

Metodele imunologice pot fi clasificate în două categorii, fiecare din acestea explorând o latură a răspunsului imun : răspuns umoral sau răspuns celular.

Metode ale imunității umorale

Acestea explorează factorii care stimulează răspunsul imun umoral (antigene, autoantigene) sau pe cei rezultați din reacția sistemului imun la această stimulare (anticorpi și alți factori generați în cursul reacțiilor imune in vivo).

Clasificarea cea mai potrivită a tehnicilor imunității umorale are la bază principiul și specificul reacției între antigen și anticorp ca și modalitatea de vizualizare a acestei reacții. O astfel de clasificare ar fi următoarea :

1) Tehnici imunochimice și fiziochimice (imunodifuziunea, electroforeza, imunoelectroforeză) ;
2) Reacții de aglutinare (directă sau pasivă) ;
3) Reacții de fixare de complement ;
4) Tehnici imunocitochimice (imunofluorescența) ;
5) Tehnici imunoenzimatice ;
6) Metode radioimunologice.

Fiecare dintre aceste categorii cuprinde numeroase și variate tehnici, după modalitatea de explorare (directă sau indirectă), după aprecierea intensității reacției (tehnici calitative și cantitative), după natura și specificul reactivilor, materialelor și aparaturii folosite.

Sub aspectul practic interesează două categorii, una care cuprinde metode lipsite de specificitate, care explorează global perturbarea imunitară și alta care înglobează tehnici specifice sau patognomonice pentru anumite boli și sindroame.

Metode nespecifice

Sunt aplicabile într-un număr mare de boli cu autoimunitate, cu sau fără etiologie cunoscută.

a) *Gammaglobulinele serice*, determinate prin analiza electroforetică, se prezintă la valori peste 2 g% în numeroase boli și sindroame (afecți-

Scanned with OKEN Scanner

uni hepatice, colagenoze, sarcoidoză, afecțiuni endocrine etc.). Hipergammaglobulinemia reflectă perturbarea echilibrului balanței imune și constituie un criteriu al autoimunității. Absența sau titrurile scăzute de gammaglobuline se întâlnesc în boli cu deficit al imunității umorale (agammaglobulinemii, hipogammaglobulinemii).

b) Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor se face prin tehnica difuziunii radiale Mancini, rezultatele fiind exprimate fie în mg/100 ml ser, fie în procente (normalul fiind considerat 100%). Astfel de determinări prezintă o largă aplicabilitate clinică. În deficitele imunității umorale, scăderile celor trei clase majore de imunoglobuline IgG, IgA, IgM, sunt globale sau selective ; rezultatele obținute permit o apreciere a profilului imunologic umoral al bolnavului. Unele clase de imunoglobuline cresc selectiv în bolile cu proteine monoclonale (mielom, boala Waldenström etc.). În afecțiunile hepatice s-au putut stabili adevărate constelații imunoglobulinice caracteristice pentru anumite forme de hepatită : creșterea IgG în hepatita cronică progresivă sau agresivă, creșterea IgM în ciroza biliară primitivă, creșterea IgA în ciroza alcoolică și hepatite toxice. Modificări în cantitatea imunoglobulinelor se întâlnesc de asemenea în colagenoze, unele hemopatii, în boli cu etiologie bacteriană și virală etc.

c) *Imunoelectroforeza* combină analiza electroforetică cu imunoprecipitarea. Tehnica și-a găsit cu deosebire aplicare la diagnosticul unor componenți monoclonali, prezenți în sângele sau urina unor bolnavi cu afecțiuni diferite (boli cu paraproteine, afecțiuni hepatice, boli cu autoimunitate).

d) *Complexele imune* care au o semnificație clinică sunt cele formate în moderat exces de antigen. Mecanismul prin complexe imune este incriminat în cele mai multe din glomerulonefritele omului. De asemenea, participă la leziunile tisulare induse de vasculita prin complexe imune. Dar, în afară de acest rol patogenetic particular, prezența complexelor imune are o semnificație mai largă, fiind susceptibile să modereze răspunsul imun și deci să modifice reactivitatea în numeroase boli cu autoimunitate. Lista metodelor și tehnicilor de evidențiere a complexelor imune este foarte largă, cuprinzând tehnici fizico-chimice, metode bazate pe interacțiunea cu Clq, cu factorii reumatoizi și cu receptorii celulari și multe altele. La noi se aplică pe scară largă tehnica precipitării cu polietilenglicol.

Metode specifice

În această categorie am inclus tehnici speciale, cu valoare pentru prognostic, diagnostic sau patogeneză, aplicabile în anumite boli sau sindroame cu autoimunitate. Urmează o simplă enumerare a acestora, principiul și semnificația lor fiind prezentate la capitolele respective de patologie clinică.

a) Reacții de aglutinare :

— *Testul Coombs direct* (globular) evidențiază anticorpi prezenți pe hematiile bolnavilor cu anemie hemolitică autoimună.

— *Testul Coombs indirect* (seric) decelează anticorpi antieritrocitari circulanți în serul bolnavilor cu anemie hemolitică.

Scanned with OKEN Scanner

— *Testul la papaină* explorează anticorpii care aglutinează hematiile de grup 0 (I) sau pe cele proprii tratate cu papaină.

— *Testul latex-M :* aglutinarea particulelor de latex îmbrăcate cu proteină M a streptococului betahemolitic, de către serul bolnavilor cu cardită reumatică.

— *Testul latex-gammaglobulină :* aglutinarea particulelor de latex îmbrăcate cu gammaglobulină de om denaturată, de către serul bolnavilor cu artrită reumatoidă și alte boli.

— *Reacția Waaler-Rose :* aglutinarea hematiilor de berbec îmbrăcate cu IgG de iepure, de către serul bolnavilor cu artrită reumatoidă.

— *Testul latex-histamină :* aglutinarea particulelor de latex îmbrăcate cu histamină de către serul persoanelor sănătoase, cu activitate histaminopexică normală. Titrurile scăzute sau absența factorului histaminopexic se întâlnesc în diferite forme de alergie.

— *Tehnici de aglutinare eritrocitară* pentru determinarea aglutininelor reci, a aglutininelor naturale anti-A și anti-B, pentru evidențierea anticorpilor anti-D (pentru urmărirea sensibilizării mamelor Rh negative).

— *Leucoaglutinarea și trombaglutinarea* pentru evidențierea anticorpilor compleți antileucocitari și, respectiv antitrombocitari.

— *Hemaglutinarea pasivă* pentru evidențierea unor tipuri speciale de anticorpi : anti-tiroglobulină, anti-insulină, anti-colon, anti-spermatici, anti-inimă.

b) Reacții de precipitare :

— *Contraimunelectroforeza* pentru evidențierea unor antigene și anticorpi (de exemplu AgHBS în hepatitele de tip B).

— *Electroimunodifuziunea* pentru decelarea unor cantități mici de antigene din lichide biologice (proteina C reactivă, componenți ai complementului etc.).

c) Reacțiile de fixare de complement :

Servesc la evidențierea alergenului sau anticorpului dintr-un complex imun care fixează complementul. Diferitele variante tehnice și-au găsit o largă aplicare în domeniul bolilor cu etiologie bacteriană și virală. În laboratorul clinic utilizarea este mai restrânsă (complexe imune, anti-HBc etc.).

d) Imunofluorescența :

Evidențiază reacția antigen-anticorp la nivelul celulelor și al unor structuri tisulare, prin marcarea unuia dintre reactanți cu fluorocrom ; acesta se vizualizează la microscop, în lumina ultravioletă.

În clinică a fost valorificată cu deosebire tehnica indirectă în următoarele domenii :

— decelarea unor tipuri de autoanticorpi : factori antinucleari, anticorpi antimitocondriali, antifibră musculară netedă, antimiocard, anticelule parietale gastrice etc. ;

— evidențierea imunoglobulinelor în țesuturi ;

Scanned with OKEN Scanner

— evidențierea componenților complementului în pereții vaselor și alte structuri ;

— caracterizarea complexelor imune din țesuturi : glomeruli, sinovială etc. ;

— identificarea și localizarea unor celule limfoide purtătoare de anumite clase de imunoglobuline ;

— identificarea celulelor B în sânge.

e) Metodele radioimunologice :

Cu diferite variante tehnice, au fost valorificate cu deosebire în determinările hormonale. În laboratorul clinic se utilizează kitturi pentru evidențierea unor antigene ale virusului HB, pentru anticorpi anti-ADN, pentru antigene carcinoembrionare, pentru alfafetoproteină, pentru IgE, vit. B12, prostaglandine ș.a.

f) Metodele imunoenzimatice :

Au aceleași domenii de aplicare, fiind la fel de sensibile ca și cele radioimunologice. Au la bază aceleași principii, cu deosebire că marcarea se face nu cu un radioizotop ci cu o enzimă (peroxidază, fosfatază). Au avantajul facilității tehnice.

g) Alte tehnici :

— *Fenomenul LE* pentru evidențierea celulelor lupice în LED.

— *ASLO* pentru diagnosticul sensibilizării la antigenele streptococului betahemolitic.

— *Testul de consum al antiglobulinei* pentru diagnosticul unor tipuri de autoanticorpi : antileucocitari, antitrombocitari, antiinimă.

— *RIST, PRIST, RAST* pentru determinarea cantitativă a IgE și a unor anticorpi specifici de tipul IgE.

— *Teste cutanate* (scratch-test, skin-prick-test etc.) pentru decelarea in vivo a sensibilizării la anumite antigene.

Metode ale imunității celulare.

În laboratorul clinic au fost avantajos valorificate următoarele tehnici ale imunității celulare :

Tehnicile de rozetare

Se folosesc pentru evidențierea unor subseturi de limfocite. Există mai multe variante tehnice de rozetare : fiecare dintre acestea exploatează unele caracteristici ale membranei limfocitelor (receptori pentru Fc al imunoglobulinelor, pentru complement) și de pe celulele indicatoare (hematii învelite cu IgG, IgM, C, proteină A).

— *Rozete E :* legarea spontană a hematiilor de berbec de către limfocitele T.

— *Rozete EA (G) :* legarea hematiilor de berbec învelite cu IgG, evidențiază limfocitele Ts (supresoare).

Scanned with OKEN Scanner

— *Rozete EA (M)*: legarea hematiilor de berbec îmbrăcate cu IgM, pentru evidențierea limfocitelor T_H (ajutătoare).

— *Rozete EAC*: legarea de către limfocitele B a hematiilor îmbrăcate cu componenți ai complementului.

Determinarea modificărilor în subpopulațiile de limfocite și-a găsit valorificarea în mai multe domenii ale imunologiei clinice:

a) pentru clarificarea unor aspecte ale patogenezei unor boli cu autoimunitate (de exemplu sinteza de autoanticorpi din cauza unui deficit în limfocitele Ts); clarificarea patogenezei bolilor prin deficit al limfocitelor T și B; c) aprecierea mecanismelor de distrugere celulară și tisulară; d) aprecierea profilului imunologic la un bolnav într-o anumită situație (hemopatie malignă, cancer, boală autoimună).

Metodele pentru sensibilizarea limfocitelor

Evidențiază sensibilizarea limfocitelor de bolnav (separate in vitro prin tehnici corespunzătoare) la anumite substanțe antigenice. În general sunt aplicate două grupe de tehnici, unele care explorează transformarea blastică și altele care evidențiază producerea de limfokine.

a. Dintre tehnicile de *transformare blastică*, cea radioizotopică (incorporarea timidinei tritiate de către celulele transformate blastic) este superioară celei morfologice.

— Transformarea blastică la PHA și ConA sau la alți mitogeni nespecifici explorează sensibilizarea nespecifică; aceasta se corelează cu capacitatea de răspuns imun celular al organismului.

— Transformarea la diferite antigene (celulare, tisulare, bacteriene, virale, medicamente, alcool etc.) evidențiază sensibilizarea specifică în diferite boli cu autoimunitate.

b. *Producerea de limfokine* de către celulele sensibilizate se explorează prin mai multe tehnici:

— Inhibiția migrării leucocitare, apreciată prin determinarea indicelui de migrare (IM), care rezultă din raportul dintre ariile zonelor celulare cu și fără antigen.

— Determinarea diferitelor tipuri de limfokine în supernatantul culturilor de limfocite.

Teste de citotoxicitate

Se folosesc câteva variante citologice și radioizotopice. Acestea încă nu și-au găsit o valorificare largă în clinică. Explorează sensibilizarea și capacitatea limfocitelor de a ataca și distruge celulele țintă prin contact direct sau prin intermediul anticorpilor.

Testul cu NBT (nitrobluetetrazolin).

Explorează deficitul din celulele sistemului fagocitar. Defectul în reducerea NBT reflectă lipsa unor enzime oxidoreducătoare și se corelează cu o gamă largă de infecții bacteriene cu localizări diferite.

Teste cutanate care explorează hipersensibilitatea întârziată

— Intradermoreacții cu PPD, candidină, streptolizină etc.

— Testul cu DNCB (dinitroclorbenzen) care explorează reactivitatea imunologică primară.

Aceste teste explorează de fapt sensibilizarea limfocitelor care produc limfokine, prin intermediul cărora reacționează, recrutând la locul inoculării antigenului o serie de elemente celulare, capabile să realizeze un proces inflamator local.

Scanned with OKEN Scanner

MODIFICAREA TERAPEUTICĂ A RĂSPUNSULUI IMUN

Aparatul imunologic al organismului posedă propriul său sistem de control, cu posibilitatea de inhibare sau de activare a elementelor efectoare ale imunității, în scopul menținerii echilibrului balanței imunologice, uneori cu consecințe clinice. Aplicarea artificială a unor medicamente cu efect depresiv sau stimulator urmărește în fond refacerea echilibrului imunologic dereglat din cauza numărului redus sau a funcției deficitare a celulelor care mențin homeostazia imunologică.

În ultimul deceniu, imunoterapia și-a lărgit aria aplicațiilor, astfel că, în momentul de față, alături de vaccinurile și serurile clasice utilizate în prevenirea și tratarea unor boli infecțioase, sunt folosiți numeroși agenți, biologici sau nebiologici, în scopul modificării răspunsului imun. Utilizată la început în domeniul afecțiunilor neoplazice, pentru oprirea înmulțirii celulelor canceroase sau pentru activarea imunității antitumorale, imunoterapia, depresivă sau de stimulare, și-a valorificat potențialul în mai multe boli cu autoimunitate și în afecțiuni alergice.

Referitor la aplicarea și rezultatele imunoterapiei trebuie de la început subliniate câteva aspecte.

1) Domeniile de aplicare, pe baza unor criterii riguros obiective, a unor mijloace terapeutice, sunt foarte limitate. Aria aplicațiilor este largă, însă de cele mai multe ori alegerea substanțelor, dozele, durata, asocierea lor, sunt mai degrabă empirice, deoarece se bazează pe experiențe și observații izolate.

2) Nu este suficient elucidat mecanismul anomaliei imunologice și al producerii leziunilor celulare și tisulare în bolile și sindroamele cu autoimunitate. Rămân încă obscure numeroase momente din secvența reacțiilor imun-patologice, verigi care ar putea să fie decisive pentru alegerea mijlocului terapeutic.

3) Procesele imunitare sunt atât de complexe din cauza numeroaselor subseturi de limfocite, a cooperării celulare în răspunsul imun, a influențelor genetice sau de mediu, sau a participării unor factori serici și moleculari, încât fiecare bolnav are propriul său profil imunologic. Aceasta explică în bună măsură rezultatele diferite obținute cu același mijloc terapeutic în aceeași boală.

4) Metodologia de investigație imunologică necesară pentru obținerea unor criterii obiective pentru aplicarea și urmărirea imunoterapiei în concordanță cu profilul imunologic al bolnravului, are încă o zonă îngustă de aplicare.

5) Cunoașterea limitată a modului de acțiune a mijloacelor terapeutice în funcție de doză, momentul și calea de administrare.

Cu aceste rezerve și dependent de situația imunitară concretă, uneori există indicații pentru reducerea intensității răspunsului imun, alteori pentru activarea acestuia.

Terapia imunodepresivă

Se poate afirma că imunologia a oferit clinicianului imunolog două categorii mari de mijloace, valorificate pe scară largă în activitatea practică, mijloacele de investigație imunologică și mijloacele de modificare a

Scanned with OKEN Scanner

răspunsului imun. Toate celelalte activități practice, elaborarea diagnosticului, descifrarea patogenezei, aprecierea evoluției bolii, tentative de redare a bolnavului societății, decurg din aplicarea mijloacelor amintite.

Prin imunodepresie înțelegem reducerea, în intensitate și durată, a răspunsului imun excesiv, susceptibil să provoace leziuni tisulare și celulare și să întrețină astfel un proces cronic, inflamator sau degenerativ.

Ținând seama de spectrul de acțiune al mijloacelor depresive, acestea pot fi clasificate în două categorii : cele care deprimă specific răspunsul imun la stimularea cu un antigen sau un grup antigene cu epitopi identici sau similari, și cele care reduc global răspunsul imun.

Imunodepresia specifică

Imunodepresia specifică se poate realiza folosind ca mijloc terapeutic cei doi factori specifici ai reacției imune, antigenul și anticorpul.

a. *Prin administrare de antigen*

Exemplul natural al depresiei (în acest caz se poate folosi termenul de imunosupresie) prin antigen, este toleranța naturală la antigenele proprii, realizată în cursul perioadei fetale, când activitatea elementelor reactive la constituienții proprii este blocată prin cantitatea mare de antigen. Se realizează un fel de paralizie imunologică prin supradozare antigenică pe o populație de limfocite redusă la număr. Un antigen „străin" inoculat în această perioadă, poate să inducă o toleranță prin același mecanism.

Acest tip de imunodepresie a fost aplicat cu succes în multe forme de alergie, sub forma procedeului cunoscut sub denumirea de desensibilizare specifică. Aplicarea în doze crescânde de antigen stimulează sinteza de IgG (anticorpi blocați) care interferează cu funcția IgE, blocând antigenul, înainte de răspunsul imun de tip anafilactic.

b. Imunodepresia prin anticorpi

Exemplul tipic al acestui tip de imunoterapie este administrarea anticorpului anti-Rh (preparat prin administrarea de hematii Rh+ la persoane Rh—) la mame Rh—, în primele 48 de ore după naștere. Acești anticorpi împiedică răspunsul imun (formarea de anticorpi anti-D) la stimularea antigenică prin hematiile Rh+ de la făt, prevenind astfel reacțiile patologice ce provoacă anemia hemolitică la nou-născut. Globulina anti-D acționează mai degrabă prin eliminarea stimulului antigenic decât printr-o depresie a răspunsului imun.

Pornind de la această achiziție terapeutică de o eficiență atât de mare, s-au imaginat alte posibilități, pentru alte domenii ale imunologiei clinice. Aceste posibilități au început să capete contur mai real odată cu extinderea aplicațiilor anticorpilor monoclonali obținuți prin tehnica hibridării. Au fost preparați anticorpi monoclonali cu specificitate antiidiotipică care interferează cu stimularea antigenică, prevenind un răspuns imun nedorit. În acest fel poate fi blocată specific activitatea unor clone de limfocite producătoare de diverse tipuri de autoanticorpi, prin inoculare de anticorpi monoclonali cu specificitate pentru motivul idiotipic al acestor autoanticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

Câteva tipuri de anticorpi monoclonali au fost valorificate, cu eficiență bună, în practică : anti-IL-2R, previn reacția de rejet a homografelor, anti-CD4 ameliorează evoluția unor boli autoimune, anti-CD3 în transplantarea medulară și renală. Există speranțe de aplicare mult mai largă în terapie, odată cu prepararea anticorpilor de origine umană.

c. Imunodepresia prin imunotoxine

Anticorpi monoclonali cu specificitate pentru motivul idiotipic al unor subseturi de limfocite, cu activitate nedorită sunt cuplați cu substanțe toxice (medicamente, enzime, toxine), alcătuind imunotoxine, care vor distruge celulele țintă, atunci când sunt inoculate în scop terapeutic.

d. Factorii supresori

Preparați din subseturi de limfocite Ts, izolate în cultură, prezintă un potențial supresor, putând de exemplu să împiedice sinteza de anticorpi IgE față de un antigen particular, în alergii, sau față de ADN-ul nativ în unele boli autoimune.

În momentul de față, atenția și preocupările sunt îndreptate spre elaborarea și aplicarea în perspectivă a unor astfel de mijloace de imunodepresie specifică, prin care se poate realiza un control al răspunsului imun, mult mai eficient decât cel obținut cu mijloacele de imunodepresie nespecifică, eliminându-se totodată efectele secundare ale acestora din urmă.

e. Citokinele

Au deschis un capitol nou în terapia imunomodulatoare. Domeniile medicale care ar putea beneficia de aceste substanțe sunt bolile cu mecanism imun, afecțiunile neoplazice, infecțiile virale, afecțiuni care necesită regenerări tisulare (arsuri, plăgi, ș.a.). Interferonul — alfa (IFN) a fost utilizat în hemopatii maligne, unele boli autoimune, afecțiuni virale. În unele cazuri de neoplazii inhibă progresia și chiar determină regresia tumorii. Se subliniază efectul favorabil al asocierii terapiei cu IFN — alfa, cu alte forme de imuno și chimioterapie. IFN — gama activează macrofagele și de aceea indicațiile sunt limitate, deoarece poate ameliora evoluția unor boli autoimune, dar poate să amplifice procesul inflamator în altele. IL — 2 s-a dovedit activă în terapia antitumorală prin capacitatea de generare în vivo și în vitro a celulelor LAK (lymphokineactivated killer). Alte interleukine (IL — 1, IL — 3, IL — 4, IL — 6) se găsesc în faza de experimentare clinică. Unele citokine cum ar fi TNF (tumour necrosis factor) sau CSF (colony stimulating factor) au fost aplicate, cu unele rezultate încurajatoare, în neoplazii și respectiv transplantul medular.

Problemele ridicate de utilizarea citokinelor în terapie sunt foarte complexe. Ele se bucură în prezent de un interes larg în clinica medicală, datorită posibilităților pe care le-au deschis de a modifica răspunsul imun. Există însă tendința de aplicare intensă, în afara normelor legale, fără o justificare clinică, fără o apreciere critică a eficienței și rezultatelor obținute. Citokinele sunt obținute prin tehnici biologice

Scanned with OKEN Scanner

și deci sunt foarte scumpe ; efectele lor sunt multiple, adesea opuse (stimulator sau depresor) și într-o oarecare măsură imprevizibile. De aceea în prescrierea lor trebuiesc luate în considerare, în fiecare caz în parte, toate aspectele legate de aplicarea acestor agenți : evaluarea beneficiilor terapeutice, durata lungă, de multe ori în condiții de spitalizare, a tratamentului, costul în raport cu eficiența, complicațiile posibile.

Imunodepresia nespecifică

Prin mijloacele imunodepresiei nespecifice se realizează o reducere globală a intensității și duratei răspunsului imun la orice stimulare antigenică. Se realizează prin mijloace diferite care se aplică cu scopul opririi înmulțirii sau reducerii numărului elemntelor imunocompetente.

a. Imunodepresia prin *mijloace chirurgicale* (timectomie, splenectomie, drenajul canalului toracic) ; se realizează în acest fel o îndepărtare a țesuturilor bogate în limfocite sau a celulelor circulante. Astfel de mijloace au aplicabilitate practică foarte redusă.

b. *Radiațiile ionizante* împiedică replicarea ADN-ului și deci înmulțirea imunocitelor. Acest mijloc imunodepresiv are aplicații izolate, pentru prevenirea unor reacții de rejet după transplantare.

c. Prin *serul antilimfocitar* se realizează (în asociere cu alte mijloace imunodepresive) o imunodepresie eficientă la bolnavii transplantați. Rezultatele aplicărilor în alte domenii ale imunologiei clinice sunt neconcludente.

d. *Medicamentele imunodepresoare* constituie de fapt singurul mijloc terapeutic imunodepresor, valorificat în activitatea practică. Dintre numeroasele medicamente cu efect imunodepresiv, doar câteva au fost reținute și aplicate pe scară mai largă.

— *Glicocorticosteroizii* deprimă, printr-un mecanism incomplet elucidat, răspunsul imun umoral și celular, cu predilecție pentru limfocitele T. Reduc sinteza de imunoglobuline și de anticorpi specifici scad producția de limfokine, interferează cu activitatea litică a limfocitelor asupra celulelor țintă. Exercită un efect antiinflamator, probabil prin alterarea funcției polinuclearelor și monocitelor. Prin aceste efecte se reduce intensitatea procesului inflamator, fără însă a preveni complicațiile cronice. Diferitele preparate (cu efect similar) au fost aplicate în mai toate bolile cu autoimunitate. La administrarea prelungită și în doze mari, apar efectele secundare : semne de hipercorticism, diabet, ulcerații digestive, osteoporoză, infecții.

— *Imuranul,* cel mai frecvent folosit dintre imunodepresoare, atât în terapia de acceptare a grefelor cât și în reducerea răspunsului imun aberant în bolile cu autoimunitate. Se pare că își exercită efectul imunodepresiv prin inactivarea receptorilor pentru antigen de pe limfocitele T, interferând astfel cu stimularea antigenică. Deprimă de asemenea citotoxicitatea mediată prin anticorpi prin reducerea numărului de celule K. Administrat în cure prelungite, singur sau, preferabil, în asociere cu cortizonul, are efect favorabil asupra evoluției în mai multe boli autoimune.

— *Ciclofosfamida* își exercită efectul imunodepresiv asupra limfocitelor B și T, cu predilecție pentru prima categorie, motiv pentru care are indicație majoră în proliferări ale limfocitelor B, cu sinteză anarhică de imunoglobuline și autoanticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

— *Clorambucilul* este mai rar folosit în clinică, mai ales ca înlocuitor al ciclofosfamidei, deoarece, deşi cu un potenţial imunodepresiv mai redus, prezintă efecte secundare mai puţin pronunţate.

— *Methotrexatul*, cu indicaţii mai restrânse, este totuşi cel mai folosit dintre antagoniştii acidului folic.

— *Ciclosporinele* ocupă în momentul de faţă o poziţie centrală printre substanţele imunodepresoare aplicate în bolile autoimune şi alte dereglări imunologice. Ciclosporina A (Sandimun) constituie agentul de elecţie, deoarece, spre deosebire de azathioprină, methotrexat sau ciclofosfamidă, nu are efect depresor asupra celulelor medulare, iar faţă de glucocorticoizi are avantajul că nu inhibă funcţiile macrofagelor şi şi neutrofilelor. Acţiunea selectivă a Ciclosporinei A se manifestă în prima fază a răspunsului imun, asupra limfocitelor Th, inhibând proliferările celulare dependente de această celulă. Acţiunea este predominant îndreptată asupra receptorilor pentru IL — 2 al limfocitelor inductoare. Activitatea limfocitelor Tc este doar parţial influenţată, iar cea a macrofagelor rămâne nemodificată astfel că sinteza de IL — 1 este normală.

Domeniile de valorificare clinică sunt încă în curs de cercetare. Rezultatele obţinute până în prezent în boli autoimune (colagenoze, diabet, psoriază, glomerulonefrite, afecţiuni digestive ş.a.), sunt mai mult decât promiţătoare. Efectul favorabil asupra procesului autoimun se manifestă la 2—4 săptămâni de aplicare zilnică de 4—8 mg/Kgc. Se foloseşte pe scară largă în terapia de prevenire a rejectului în transplantările de ţesuturi şi organe. În afecţiunile tumorale, ciclosporina modifică rezistenţa celulelor neoplazice la drogurile anticanceroase. S-au obţinut efecte favorabile în afecţiunile imunoalergice, datorită efectului inhibitor, asupra sintezei de IgE şi asupra eliberării mediatorilor farmacologici din mastocite şi bazofile. În doze mari şi prelungite, Ciclosporina A este nefrotoxică, dar sunt în cercetare alte generaţii de ciclosporină cu toxicitate renală redusă.

Au fost aplicate, cu rezultate variabile, numeroase alte medicamente de natură, compoziţie şi mod de acţiune diferite, cum ar fi Colchicina şi Vincristina (dintre alcaloizi), Actinomicina D şi C, Rifampicina, Cloramfenicolul dintre anntibiotice), L — asparaginaza (dintre enzime) şi multe altele.

Lista bolilor tratate cu aceste medicamente cuprinde boli de colagen (artrita reumatoidă şi lupus eritematos diseminat), hepatitele cronice, afecţiuni renale (nefroza lipoidică, glomerulonefrita mebranoasă), afecţiuni digestive inflamatorii, hemopatii, afecţiuni hemoragice cu anticorpi împotriva unor factori de coagulare, boli neurologice ş.a.

Accidentele terapiei cu imunodepresoare apar mai ales după cure prelungite şi cu cantităţi mari, în condiţiile unui control hematologic insuficient. Efectele nocive interesează elementele figurate ale sângelui, funcţia hepatică, a plămânului, a aparatului urinar, a gonadelor. Se discută de asemenea efectul teratogen şi potenţialul cancerogen al acestora.

Terapia imunostimulatoare

Substanţele cu acţiune stimulatoare asupra răspunsului imun acţionează prin mecanisme diferite asupra unor verigi din secvenţa imuno-

Scanned with OKEN Scanner

logică. Unele dintre ele cresc imunogenitatea antigenelor, prin eliberarea lor înceată și continuă, altele ameliorează condițiile de prezentare a antigenelor prin creșterea moleculelor imunocompetente pe care le activează.

După originea și modul lor de acțiune, agenții imunostimulatori sunt clasificați în următoarele categorii :

1. *Agenți de origine bacteriană* (sunt cei mai numeroși) ;

a. *Extractele din Corynebacterium parvum* activează selectiv macrofagele, motiv pentru care sunt utilizate în terapia adjuvantă antitumorală.

b. *Muramil—dipeptidele* (MDP) derivați din peretele unor microbacterii, stimulează imunitatea nespecifică, activează producerea de monokine (IL — 1, TNF) și au efect stimulator asupra macrofagelor și limfocitelor T și B.

c. *Extractele din Bordetella pertusis* susțin răspunsul imun mediat celular.

d. *Produși din Escherichia coli* influențează cu deosebire răspunsul umoral.

e. *Lipopolizaharidele* sunt agenți stimulatori foarte activi ; cele de origine fungică (Krestin, Leutian) acționează cu deosebire asupra sistemului reticulo-endotelial.

Unii dintre agenții imunostimulatori preparați din bacterii sunt toxici ; în prezent sunt experimentați produși cu toxictate redusă.

2. *Preparate biologice din celule* (hormonii timici, interferonul, interleukina, factorul de transfer). Ele susțin răspunsul imun atât umoral cât și celular.

3. *Concentratele imunoglobulinice* (Gama — venin) sunt indicate în depresii severe ale imunității umorale, mai ales la copii.

4. *Preparatele nebiologice* (Levamisol, DTC — Imuthiol, Tufsin, Isoprinosin), folosite frecvent, dar cu rezultate încă neconcludente.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

BOALA CANCEROASĂ

PRIVIRE SINTETICĂ

Ion Chiricuță

Într-un organism adult, în fiecare secundă se divid 4 milioane de celule. Este firesc ca multe din aceste celule să sufere procese de mutație sau modificări ale genomului, ce deschid calea spre degenerarea malignă.

Există însă un aparat imun de supraveghere a organismului și celulele ce au luat drumul cancerizării sunt suprimate înainte de a constitui clone tumorale, care ar putea supraviețui, determinând prin proliferare cancerul. Vom insista numai asupra tumorilor maligne, cele benigne având caractere ce le fac de obicei inofensive sau au riscuri reduse (nu recidivează dacă sunt bine operate, nu produc metastaze). Dacă însă o tumoră benignă evoluează în creier, ea are un prognostic malign prin compresiunea asupra centrilor nervoși vitali de vecinătate. Sunt rare tumorile benigne care au un caracter de „malignitate" prin tendința lor la recidivare (de exemplu tumorile retroperitoneale și condroamele).

Tumorile maligne se caracterizează prin puterea lor de recidivă sau metastazare, au un ritm accelerat de creștere, cașectizează organismul și au stigmate histopatologice foarte caracteristice, încât diagnosticul de certitudine este oferit de *examenul histopatologic (prin biopsie)*. Biopunctura și citologia exfoliativă, utile în practică, au un indice de certitudine mai redus. Cu toate că s-au identificat modificări biochimice, biofizice, genetice, imunologice, radiobiologice, modificări în structura membranelor, ce deosebesc celula canceroasă de celula normală nici una din aceste modificări nu este patognomonică. Esența cancerului nu este încă cunoscută.

A fost o perioadă în care s-au pus mari speranțe că cercetările biochimice și biofizice vor elucida natura cancerului. Mare senzație au făcut cercetările lui Warburg (1926), care a arătat că celula canceroasă are un nivel scăzut de respirație, putând dezintegra glucoza până la faza de acid lactic (glicoliza anaerobă). Pentru această descoperire, considerată patognomonică, Warburg a primit premiul Nobel. Ulterior s-a arătat că și alte sisteme biologice, cu ritm rapid de creștere, prezintă același fenomen. Ulterior, Crabtree (1929) a arătat că celulele canceroase, la adaosul de glucoză, prezintă o diminuare a fazei oxidative a glucozei și o creștere a fazei glicolitice (efectul Pasteur inversat). După entuziasmul începuturilor, s-a constatat că și alte sisteme biologice prezintă efectul Crabtree, deci nici acesta nu este patognomic.

Scanned with OKEN Scanner

Chiricuță I. și Mustea I. (1965) au arătat că numai celulele din tumora primitivă prezintă efectul Crabtree, pe când metastazele pierd acest efect.

O altă proprietate biochimică a celulelor canceroase, evidențiată de Babson și Winnick (1974), este potențialul acestor celule de a „înghiți" molecule proteice întregi și numai acizi aminați (proprietate esențială a celulelor normale — fenomenul de „capcană de azot"). Așa se explică, poate, puterea de cașectizare a cancerului, fiindcă tumora „înghite" molecule de proteine întregi, în timp ce țesutul normal poate consuma numai aminoacizi (fragmente de molecule proteice).

Stein (1978) consideră că, în această competiție, tumora malignă poate consuma mult mai multă proteină decât restul organismului, fenomen ce ar explica cașexia canceroasă. Dacă grefăm unui șobolan sănătos (200 g) un fragment mic de tumoră (1 g), la început avem un șobolan mare cu o mică tumoră, dar în final avem o tumoră imensă (200 g), cu un mic șobolan cașectizat, anexat tumorii și muribund.

Aceste fapte confirmă afirmațiile lui Mihich (1980), că celulele canceroase produc diferiți factori, care modulează organismul gazdă în avantajul tumorii.

Cu toate aceste progrese în domeniul biochimiei cancerului, nu putem găsi modificări biochimice esențiale, care să caracterizeze frapant celula și țesutul canceros (Robins, 1974).

Ceea ce știm este că procesul canceros reprezintă o creștere anormală care distruge organismul gazdă (cașexia, metastazarea, hemoragia, infecțiile supraadăugate etc.).

Mecanismele de reglare ale creșterii normale prin modificări neuroendocrine condiționate prin feed-back-uri sau relații reciproce intercelulare (creșterea fătului, creșterea copiilor până la vârsta maturității, regenerarea * etc.), creșteri care sunt în general armonioase, sunt înlocuite în creșterea canceroasă printr-o autonomie de creștere, la care contribuie și factori neuroendocrini sau imunologici ai organismului pe care încă nu-i cunoaștem bine.

În ultimul timp, câștigă mai mult credit teoriile ce încearcă să explice cancerizarea prin modificări ale genomului celular a fi sub influența unor factori recunoscuți de mult a fi canverigeni, anumiți factori chimici, fizici sau biologici, cum ar fi hidrocarburile cancerigene, anumite doze de radiații, anumite virusuri cancerigene sau anumite perturbări metabolice ; toți acești factori sunt în fond și factori mutageni.

În alți termeni, s-ar părea că boala canceroasă este o boală moleculară cu modificări serioase în ADN și ARN-ul celulelor cancerizate. De exemplu, s-a demonstrat că unele hidrocarburi cancerigene se interpun în structura bazelor ADN-ului (fenomenul de sandwich) ; ADN-ul sau ARN-ul viral poate intra în structura ADN-ului sau ARN-ului normal celular și produce modificări în codul genetic al celulei.

---

* De exemplu, se pot extirpa 4/5 din ficat și ficatul se regenerează luând forma și greutatea normală inițială.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece expunerea noastră nu vrea să adâncească aceste probleme încă neclarificate, ea se va limita la expunerea unor aspecte de interes practic, care vor ajuta medicul clinician să înțeleagă mai bine boala canceroasă.

Trebuie reținut faptul, foarte important, că în structura unei tumori canceroase, unde din punct de vedere structural toate celulele par a fi identice, având același aspect histopatologic (adenocarcinom sau epiteliom pavimentos sau sarcom etc.), din punct de vedere „funcțional" celulele sunt foarte diferite între ele.

În sânul aceleiași populații de celule tumorale se produc fenomene de selecție și accentuare a unora din caracterele malignității, proces care are ca rezultat obținerea unor variante celulare cu comportament biologic diferențiat. Tumora malignă este un mozaic de subpopulații celulare cu caractere bine individualizate.

Nowell (1976) afirmă că la cele mai multe cancere, cu toate că provin dintr-o celulă canceroasă primordială, pe măsură ce tumora se dezvoltă, apar variante celulare, datorită modificărilor genetice în clona de origine. Procesul de selecție celulară se desfășoară treptat de la o generație de celule la altă generație, fapt ce explică acest mozaic celular atât de diferențiat.

În aceeași tumoră există celule canceroase cu configurație antigenică diferită, cu caractere metabolice diferite, cu grade diferite de radiosensibilitate, cu receptori de membrană diferiți, cu cinetică celulară diferită, cu sensibilitate diferită la substanțele citostatice, cu activitate de angiogeneză diferită cu potențiale diferite de a elabora substanțe biologice diverse etc.

În stroma conjunctivă a epitelioamelor sau adenocarcinoamelor se găsește uneori o abundență de macrofage cu limfocite killer (clasica stromă-reacție, semn de prognostic bun, în sensul că organismul are resurse să se apere), alteori stroma este săracă în aceste elemente de apărare.

Unele celule pot sintetiza substanțe foarte diferite ca acțiune biologică, față de celulele similare histologic din aceeași tumoră.

Astfel, unele celule pot sintetiza chiar hormoni ectopici (de exemplu like-hormonul din cancerele pulmonare similar hormonului adrenocorticotrop). Celulele cancerizate ale glandelor endocrine își pierd în schimb uneori proprietatea lor de a sintetiza hormonii specifici ai glandei respective (de exemplu, în cancerele tiroidiene, mai ales formele anaplazice); unele celule canceroase din aceeași tumoră sintetizează peptide ce omoară alte celule canceroase (de exemplu, chalonele) altele dimpotrivă, sintetizează peptide, ce stimulează proliferarea celulelor canceroase (de exemplu, prostaglandinele G_2alfa și F_2alfa), sau produc substanțe toxice anemiante (de exemplu toxohormonul anemiant și blocat de enzime oxidoreducătoare), sau produc factori de imunosupresie ce inhibă interferonul.

Tumora în ansamblul ei reprezintă o lume aparte și bizară de celule și am prezentat, în mare, heterogenitatea lor.

Așa-zisele paraneoplazii, sindroame atât de numeroase ce se manifestă, sub aspect neurologic, alergic etc., ce însoțesc unele tumori, au explicații tocmai în exacerbarea unor asemenea funcții anarhice. Recent am operat un bolnav suferind de cancer rectal, care cu 1—2 ani înainte

Scanned with OKEN Scanner

avea crize grave de astm bronşic care au cedat total, după extirparea cancerului rectal *.

Tot aşa se explică de ce acest mozaic celular, atât de diferit în funcţionalitatea celulară, nu se vindecă întotdeauna prin radioterapie sau chimioterapie. De exemplu, celulele aflate în faza Go nu sunt afectate de citostatice. În radioterapie contează foarte mult şi oxigenarea tumorilor, adică buna lor vascularizaţie. Cel mai bun radiosensibilizator este oxigenul, ori centrul tumorii fiind mai redus irigat este mai „ischemic", mai sărac în oxigen decât periferia tumorii. Datorită deficitului circulator din interiorul tumorilor (mai ales la cele mari), apar şi zone de necroză, unde vascularizaţia este total compromisă şi unde radioterapia (ca şi chimioterapia) nu va putea distruge „celulele canceroase dormante", care trăiesc prin inhibiţie şi şi-au redus maximal consumul de oxigen.

Am insistat ceva mai pe larg asupra heterogenităţii structurii celulare a tumorilor, fiindcă numai astfel înţelegem mai bine insuccesele terapeutice înregistrate în clinică.

În ceea ce priveşte *metastazarea cancerelor*, trebuie să reţinem că :

1. unele cancere diseminează mai frecvent pe căile limfatice (cancere limfofile — de exemplu, cancerul spinocelular al pielii, limbii, buzelor, vulvei, colului uterin, epitelioamele laringelui etc.),

2. alte forme histopatologice diseminează mai frecvent pe cale vasculară sangvină (cancere hemofile — spre exemplu melanomul malign, sarcoamele osoase şi de părţi moi, chorioepiteliomul etc.).

3. alte forme difuzează pe căi mixte limfatice şi sangvine (cancerul de sân, de stomac, rectal, pulmonar etc.),

4. alte forme de cancer apar dintr-odată în focare multiple, într-un sistem anatomobiologic bolnav, de exemplu SRH (limfoamele maligne nonhodgkiniene, leucemiile etc.), iar altele,

5. îşi manifestă malignitatea, nemetastazând (decât excepţional), dar erodează şi distrug organul afectat (cancerele bazocelulare ale feţei care pot distruge obrazul parţial sau în totalitate).

Nu se cunosc motivele comportamentelor atât de diferite ale acestor cancere. De altfel, nu există legi fixe, deoarece un cancer limfofil poate deveni la un moment dat hemofil şi invers.

Ganglionii limfatici reprezintă un baraj biologic eficient în propagarea cancerelor limfofile, dar un ganglion metastazat, ca şi o metastază viscerală pot deveni centri de diseminare ale unor noi tumori (metastaze pornite din metastaze).

Un tip de cancer se caracterizează printr-un anumit timp de dublare a creşterii, factor ce ţine de ritmul de multiplicare al celulelor tumorale. Un cancer poate să-şi accelereze dedublarea şi puterea de diseminare în mod acut, fapt ce imprimă cancerului respectiv un prognostic extrem de grav (de exemplu, un cancer de sân se poate transforma în mastită carcinomatoasă cu o evoluţie fulgerătoare metastazantă, fatală, sau un alt cancer de sân, cu acelaşi tip histologic, dar plasat în alt organism cu alte condiţii biologice, începe să evolueze foarte încet ani de zile, fără a da metastaze, cum ar fi schirusul mamar).

---

* Tot aşa, în cancerele pulmonare cu celule mici, apare uneori sindromul Cushing, datorită secreţiei de ACTH de către celulele tumorale, sindrom care dispare după extirparea tumorii pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

Prima formă (de acutizare) a fost denumită de şcoala oncologică franceză *„Puseu evolutiv acut tumoral“* (PEV), iar de şcoala americană *„Cancere inflamatorii cu evoluţie acută“*.

Cu toate că nu cunoaştem total mecanismele acestei biciuiri sau frenări biologice ale aceluiaşi tip de cancer (în exemplul nostru, cancerul de sân), sunt deja identificaţi factori ca : dezechilibre hormonale bruşte (de exemplu, hiperestrogenia sau sarcina), traumatismul mecanic direct al tumorii, cură balneară heliomarină (contraindicată în orice formă de cancer etc.), dezechilibre psihice (moartea unui sprijinitor al familiei etc.). Tumora intrată în „puseu evolutiv“ îşi agravează considerabil prognosticul (în aceste cazuri metastazarea este precoce şi masivă).

S-a vorbit mult despre ereditatea canceroasă. Este adevărat că sunt familii în care cancerul este frecvent întâlnit, iar în altele nu. Este celebru cazul familiei lui Napoleon, unde el, tatăl, unchiul şi 11 fraţi şi surori (afară de unul singur) sunt bănuiţi de a fi murit de cancer gastric. Acelaşi fenomen îl mai întâlnim şi la cancerul de sân. De fapt, nu se poate afirma că boala canceroasă este ereditară. Se poate afirma moştenirea unei labilităţi genetice (sunt mai frecvente celulele mutante în organismul respectiv, iar aparatul imun este şi el deficitar în reprimarea celulelor mutante). De aceea, aceste cazuri vor fi mai atent supravegheate medical la vârsta maturităţii, pentru a depista o eventuală stare precanceroasă sau poate chiar un cancer incipient.

Trebuie reţinut că există adevărate stări precanceroase ale diferitelor localizări neoplazice (anemia pernicioasă, gastrita atrofică, polipul gastric, pentru cancerul stomacului, polipoza rectocolică etc.), dar o stare precanceroasă nu evoluează obligatoriu spre cancerizare, ci doar oferă un indice mai mare de cancerizare decât indicele de cancerizare ale aceloraşi organe, atunci când sunt sănătoase.

Problema cheie, în clinica bolii canceroase, este aceea a *diagnosticului precoce,* fiindcă boala canceroasă evoluează sub aşa-numitele *„măşti ale cancerului“*, ce induc în eroare medicul neavizat şi permit ajungerea bolii în faze avansate. De exemplu, mastoza chistică în placarde, care nu este de obicei canceroasă, poate ascunde în structura ei un cancer de sân, sau un ulcer gastric considerat banal (clinic şi radiologic) care se „vindecă“ după un tratament igieno-dietetic sau spălături cu glucoză, sau un rectocolon considerat iritabil, prin diareile şi sângerările produse şi care la primele explorări nu-şi arată malignitatea, dar care de fapt sunt cancere mascate. Exemplele pot fi multiplicate, referindu-ne şi la patologia altor organe. Medicul trebuie să fie avizat asupra acestor „măşti ale cancerului“ şi să repete examinările după un anumit timp sau să dispensarizeze cazul, mult mai mult timp.

În general, în faţa oricărui *sindrom cronic, după vârsta de 35 de ani* (vârstă după care cancerul îşi creşte frecvenţa *), *rebel la tratamentele curente,* sindrom manifestat de multe ori prin tuse cronică, răguşeală, persistenţa nodulilor în sân după tratamente hormonale prescrise, sângerări şi diarei, modificări de apetit, slăbiri şi anemieri inexplicabile, medicul să repete de mai multe ori şi la intervale de timp, gama largă de explorări clinice şi paraclinice (atât de variată pentru fiecare organ) ; medicul, în faţa acestor bolnavi, va trebui deci *să se gândească întâi la*

* Şi copiii fac frecvent leucemii, sarcoame etc.

Scanned with OKEN Scanner

cancer, care dacă este tratat când leziunea este de mici dimensiuni și nu a pătruns decât în mucoasa și submucoasa organului (cancere „in situ", microcancere, early cancer, minute cancer etc.) și nu a diseminat în ganglionii limfatici tributari organului și nu a difuzat pe cale sangvină (prin erodarea vaselor) este vindecabil cu actualele metode terapeutice în proporții de 90—95—100%.

Ilustrăm afirmația prin cancerul de col uterin (100% vindecări când este „in situ"), cancerul gastric (early cancer 95% vindecabil) sau chiar melanomul malign a cărui malignitate este recunoscută. Chiar bolile de sistem (boala Hodgkin, limfoame nonhodgkiniene) pot fi vindecate când leziunile sunt localizate la un singur grup ganglionar.

Investigația trebuie să fie complexă : obligatoriu clinică și paraclinică (examenele paraclinice ca : frotiurile citovaginale Babeș-Papanicolau, bronhoscopia, gastroscopia sau rectocoloscopia cu fibroscopul, puncția bioscopică, radiografia, tomografia, punctiile biopsice hepatice, ganglionare, tumorale sau osoase, tomografia computerizată sau prin rezonanță magnetică nucleară etc.) și trebuie să fie efectuată de foarte buni specialiști. Altfel, ea induce în eroare pe cel mai bun specialist în oncologie. Deseori ne-au venit bolnavi, la care cancerul nu a fost văzut la rectoscop, sau mamografii greșit executate, la colposcopii interpretate fantezist, sau gastroscopii false etc. Aceste examinări trebuie repetate numai în centre calificate.

Este imposibil de a nu se pune diagnosticul în faza terapeutică utilă pentru majoritatea cancerelor, dacă explorarea clinică și mai ales cea paraclinică (fiindcă sunt multe cancere care prin micimea lor nu au o expresie clinică bine conturată) sunt bine executate.

La fixarea diagnosticului suntem mult ajutați, dacă cunoaștem și epidemiologia cancerelor în zona geografică respectivă. De exemplu, cancerul de ficat este în Europa foarte rar întâlnit (1% din totalul cancerelor), în schimb în Zair sau în Rhodezia reprezintă 80% din totalul cancerelor). Cancerul de rect este foarte rar în Africa și foarte frecvent în America de Nord sau Europa de Nord. Cancerul de sîn este rar întâlnit în Extremul Orient (Japonia, China) și este foarte frecvent în țările anglosaxone ; cancerul gastric este cel mai frecvent cancer în Japonia (aproape 40% din totalul cancerelor) și este în mare scădere în America de Nord. Chiar în țara noastră sunt diferențe frapante : în depresiunea Ciucului, Arad, Timișoara și București cancerele sunt mai frecvente decât în Dobrogea sau Moldova.

Explicația acestor diferențe este foarte complexă : factori alimentari în primul rând, apoi virusuri oncogene (dovedit pentru limfomul Burkitt sau pentru unele cancere de cavum, frecvente în Malaezia, și rare în Europa de Vest) ; anumiți paraziți cancerigeni ca Bilharzia și Egipt, care poate determina cancerul vezicii urinare, sau obiceiuri tradiționale ca mestecarea betelului etc.

Această *geografie a cancerului*, extrem de interesantă și pe care nu o putem dezvolta aici, formează la ora actuală, punctul principal al cercetărilor epidemiologice ; marele epidemiolog Wynder a afirmat că studiul populațiilor este cel mai bun laborator pentru elucidarea unor probleme ale oncologiei.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul de cancer trebuie confirmat prin examenul histopatologic al unor fragmente din tumora evidențiată prin examenele respective. Acest examen oferă certitudinea malignității (biopsia) *. Dar nu în toate cazurile se pot recolta fragmente din tumoră (pancreas, procese tumorale mediastinale etc.).

Există astăzi posibilitatea evidențierii a numeroși factori existenți în organism, care pot ajuta la diagnostic, sau ridică suspiciunea existenței unui cancer, sau să ne ajute la monitorizarea tratamentului în evoluția tumorii, apariția metastazelor etc., fără a apela la examenul histopatologic. Sunt așa-zișii „markeri tumorali". Este o nouă ramură a oncologiei, în plină dezvoltare. Citățm câțiva „markeri" : A.C.E. (antigenul carcino-embrionar, util în monitorizarea cancerelor digestive, în special colice), A.F. (antigenul fetal, util în diagnosticul cancerelor hepatice), gonadotrofina corionică umană — marker ideal pentru corioepiteliom, acidul sialic și fucoza (produși glicoprotidici rezultați din modificarea membranelor celulare canceroase ; fucoza, în experiența noastră s-a dovedit utilă în monitorizarea cancerului de sân) sau cromozomul Philadelphia (patognomonic pentru bolnavii cu leucemii granulocitare cronice și găsit de regulă la acești bolnavi în efectuarea cariotipului), poliploidismul cromozomial etc.

Efortul și scopul clinicianului este acela de a diagnostica cancerul în fază incipientă „terapeutic utilă", când putem obține procente mari de vindecări.

Mulți bolnavi etichetați de a fi „cronici" întârzie prin spitale cu explorări sau așteptări inutile, încât *aproximativ 30% din diagnosticele tardive se datoresc medicilor.*

Medicul modern trebuie să-și modeleze optica de interpretare a bolii canceroase prin prisma cunoștințelor moderne despre această boală : concluzia este că, la cea mai mică suspiciune de cancer, medicul trebuie să orienteze bolnavul de urgență spre centre specializate (institute oncologice, clinici de specialitate, spitale județene care dispun de posibități de explorare).

Pentru a se diagnostica unele localizări canceroase în faze incipiente, se organizează în prezent screeninguri în proporții de masă, unde este supusă controalelor riguroase populația din grupele de risc.

De exemplu, la noi în țară, Ministerul Sănătății obligă ca medicii să recolteze frotiuri citologice vaginale Babeș-Papanicolaou la toate femeile între 35—60 de ani și la toate ginecopatele, indiferent de vârstă ; de asemenea, examinarea sânilor prin palpare este obligatorie cu ocazia oricărei consultații.

În Japonia, de exemplu, unde cancerul gastric este atât de frecvent întâlnit, se face screeningul întregii populații trecută de 40 de ani (radiografie cu dublu contrast, fibrogastroscopie și eventual biopsie). În 1979, în Japonia, au fost supuse screeningului pentru cancer gastric 4 milioane de locuitori din grupa de risc (trecuți de 40 ani, cu sau fără nici un simptom gastric).

---

* În ultimii ani laboratoarele de anatomie-patologică ne pot da exact nu numai natura tumorii (epiteliom, carcinom, sarcom etc.), ci ne pot fixa și puterea de metastazare a tumorii prin indicarea așa-zisului „grading de malignitate". Tumorile mai puțin diferențiate sunt mai periculoase decât acelea bine diferențiate.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru cancerul pulmonar s-au inițiat acțiuni de depistare prin examenul citologic al sputei (recoltări repetate), examenul radiologic fiind obligatoriu (microradiografia toracică).

Pentru cancerul rectal, în unele țări (S.U.A.), sunt obligatorii tușeul rectal, testul hemocult și eventuale rectosigmoidoscopii. Trebuie reținută noțiunea de screening organizat pe grupele populaționale de risc.

Tratamentul bolii canceroase este de strictă specialitate. Nu este suficient numai să precizăm diagnosticul de cancer căci, pentru instituirea unui tratament corect, medicul va trebui să precizeze și stadiul evolutiv în care se află boala canceroasă. Aici este ajutat de clasificarea T.N.M. a tumorilor, fixată de un colectiv specializat de O.M.S. Clasificarea T.N.M. fixează stadiul evolutiv al bolii după stadiul de dezvoltare al tumorii (elementul T), prezența ganglionilor (elementul N de la englezescul „node") și a metastazelor (M). Fiecare localizare (sân, piele, laringe etc.) are elemente precise de încadrare stadială (de la Stadiul O, St. I, II, III și IV), consemnate într-o broșură reeditată la fiecare 5 ani de O.M.S. și care devine obligatorie a fi respectată de medicii din țările afiliate O.M.S. Clasificarea stadială este esențială și pentru fixarea indicației terapeutice ajutându-ne la elaborarea prognosticului.

Cele 5 mijloace majore de tratament sunt :

1. *Chirurgia,* care extirpă organul bolnav cu teritoriul limfatic respectiv în monobloc (chirurgia cancerului este deja o specialitate separată).

2. *Radioterapia,* care are ca scop de a distruge tumora cu prelungirile și adenopatiile ei (așa-zisul „volum țintă tumoral") sau de a iradia eventualele metastaze, atunci când sunt bine localizate. În prezent, radioterapia este o specialitate în sine și este foarte diferențiată, indicațiile diferind de la caz la caz. Câștigă teren iradierea cu înalte energii (megavoltaj), aparatele de ortovoltaj, așa-zisa iradiere convențională fiind depășită sau cu indicații foarte restrânse. Planul de iradiere se stabilește de medicul radioterapeut împreună cu fizicianul specializat în calcularea izodozelor de iradiere, pentru a se iradia exclusiv volumul țintă cu o doză tumoricidă (ce variază între 5 000—7 000 rad) și a evita radionecrozele țesuturilor sănătoase de vecinătate, infirmități greu de tratat. Radioterapia modernă apelează și la radioizotopi, surse închise (radium, itriu, cesiu radioactiv) sub formă de capsule, ace sau tuburi ce se implantează în anumite tipuri de tumori (buză, limbă, col uterin, piele) sau radioizotopi — surse deschise (de exemplu, administrarea de iod radioactiv pentru tratamentul metastazelor cancerelor tiroidiene captatoare de iod).

Chirurgia și radioterapia reprezintă *tratamente locale* ale bolii canceroase și *nu pot influența localizările de la distanță* (metastazele).

Acestea se pot preveni sau trata prin 3. *hormonoterapie* (la cancerele hormonodependente cum ar fi cel de sân sau de prostată).

Rezultate excelente se obțin în cancerul de prostată metastazat, cu preparate de tip estrogenic și orhiectomie.

În ultimii 20 de ani se afirmă cu putere 4. *chimioterapia,* care în prezent este foarte diversificată (substanțe alkilante, antimetaboliți, alcaloizi și antibiotice anticanceroase). Apar din ce în ce mai des substanțe citostatice cu eficiență crescută și electivă pentru unele cancere. De exemplu, chorioepiteliomul, mortal altădată, poate fi vindecat în 70—80%

Scanned with OKEN Scanner

din cazuri prin chimioterapie cu Methotrexat sau Actinomicină D. Tumora renală Wilms (la copii) care prin chirurgie (extirparea rinichiului) se vindeca în 20% din cazuri, prin iradierea postoperatorie a lojii renale operate și a ganglionilor aortici și-a crescut rata de vindecare la 3 ani la 50% iar prin asocierea chimioterapiei (Actinomicina D) a ajuns la 90% vindecări la 3 ani postoperator.

În schimb, pentru nefroblastoamele adultului, chimioterapia se arată neputincioasă. Chimioterapia a mai dat rezultate bune în limfoame, leucemii și chiar în multe tumori solide operate și iradiate, îmbunătățind rezultatele. Chimioterapia este o știință în plină dezvoltare.

Se pun mari speranțe în 5. *chimioterapia adjuvantă* (care se execută imediat postoperator, pentru profilaxia metastazelor). Deja ea și-a dovedit eficiența în seminoame, sarcoame osoase sau de părți moi și cancerele sânului. Se utilizează diferite combinații de citostatice specifice fiecărei localizări. De exemplu, pentru cancerele de sân, combinația CMF (Ciclofosfamidă, Methotrexat, 5-Fluorouracil) a crescut rata de vindecări la 5 ani cu 15% față de tratamentul clasic radiochirurgical radical. În prezent, sunt trialuri clinice care arată că o combinație de tipul CAF sau CA (A = Adriamicină) îmbunătățește apreciabil rezultatele.

În cancerul de ovar, localizare atât de gravă, chimioterapia și-a dovedit cu prisosință superioritatea (Melfalanul).

Defectul actual al chimioterapiei este toxicitatea sa crescută (în special lezează organele leucoformatoare) și deprimă imunitatea (boala citotoxică). De aceea recomandăm ca terapia cu citostatice să fie efectuată numai în centre cu experiență mare, dotate cu posibilități de detectare și corectare la timp a leucopeniei, trombocitopeniei și imunosupresiei. Nu se vor aplica scheme rigide de tratament (CMF, VAMP, CA etc.), ci tratamentul chimioterapic va fi individualizat, de la caz la caz, fie preoperator, dar mai bine postoperator.

Concluziile acestei expuneri sunt :

1. Există posibilități de a depista și a diagnostica boala canceroasă în fazele ei utile terapeutic (vindecabile).

2. Examinările paraclinice s-au diversificat și apelăm la ele cu cât tumora este de mai mici dimensiuni. Ele trebuie făcute de specialiști.

3. Întârzierea nejustificată a dirijării spre centre specializate a așazișilor bolnavi cronici, care de fapt sunt cancere într-un mare procent, ce evoluează sub diferite măști, trebuie combătută cu rigoare de medicul modern.

4. Tratamentul oncologic este tratament de specialitate, complex și polivalent (noțiune cheie a terapiei moderne a cancerului) și se poate efectua cel mai bine în centre specializate.

5. Există o „tactică" și o „strategie" a introducerii în luptă a diferitelor metode terapeutice cunoscute pentru vindecarea cancerelor. În unele cazuri primul act terapeutic indicat este chirurgia, apoi radioterapia și ulterior chimioterapia, după cum sunt cancere, unde tratamentul începe cu chimioterapia, chirurgia fiind lăsată ultima. Greșelile de tactică și strategie determină eșecul terapeutic.

6. Tratamentele imunologice nu sunt încă bine conturate, de aceea nici nu am insistat asupra lor.

Scanned with OKEN Scanner

La fel și hipertermia, asociată celorlalte tratamente, metodă ce pare că le potențează eficiența, nu este încă bine codificată ca tehnică, încât nu poate intra în rândul tratamentelor uzuale.

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Mihai Dan Datcu

Acest termen de sindrom paraneoplazic — introdus în literatura medicală de Guichard în 1956 — definește un ansamblu de manifestări asociate cancerului (de ordin dermatologic, neurologic, muscular, endocrin, articular, hematologic sau imunologic), depinzând de acesta dar nemetastatice.

Deși, aparent, diversitatea lor este foarte mare, există câteva caractere generale, numitor comun al sindroamelor paraneoplazice și anume :

— absența unui caracter specific propriu (exemplu : hipocratismul digital ce poate însoți carcinomul bronșic, apare și în cardiopatiile cianogene și în alte afecțiuni bronho-pulmonare necanceroase) ;

— frecvența scăzută în raport cu cea a metastazelor propriu-zise ;

— exteriorizare clinică variabilă în raport cu cancerul (poate fi simultană, sau îl poate precede cu mai multe săptămâni sau luni, sindromul paraneoplazic realizând în acest caz un tablou clinic revelator) ;

— nu există nici un paralelism între severitatea sindromului paraneoplazic și tumora malignă ;

— există, din contra, un paralelism evolutiv evident, ablația cancerului ducând la dispariția sindromului paraneoplazic sau la regresiunea sa parțială.

Sunt de asemenea utile următoarele remarci :

— sindroamele paraneoplazice nu sunt noi (flebita lui Trousseau 1877, era deja un sindrom paraneoplazic, ca și febra, modificările sangvine) ;

— sindroamele paraneoplazice nu sunt întotdeauna autentice (descoperirea celulelor neoplazice, deci a metastazelor, face necesară restrângerea cadrului) ;

— ele nu au putut fi reproduse experimental.

Clasificare. Principalele sindroame paraneoplazice sunt :

1. *Sindroamele osteoarticulare paraneoplazice*

— osteoartropatia hipertrofică pneumică Pierre-Marie-Bamberger
— reumatismul articular acut paraneoplazic
— poliartrita reumatoidă
— artropatii reflexe ale membrului superior

2. *Sindroame endocrine paraneoplazice*

— hipoglicemia extrapancreatică

Scanned with OKEN Scanner

— hipercalcemia paraneoplazică
— sindromul carcinoid paraneoplazic
— sindromul ACTH ectopic

3. *Sindroame hematologice și vasculare paraneoplazice*

— anemia hemolitică
— poliglobulia
— reacția leucemoidă
— trombocitoza
— tromboze paraneoplazice
— tromboflebita migratorie
— coagulopatii de consum paraneoplazice

4. *Sindroame neurologice și musculare paraneoplazice*

— neuropatia senzitivă și senzitivo-motorie
— scleroza laterală amiotrofică
— leucoencefalita multifocală progresivă
— polimiozita și dermatomiozita
— sindromul miasteniform
— neuromiopatia

5. *Sindroame cutanate paraneoplazice*

— acantozis nigricans malignă
— ihtioza dobândită
— colagenoze (dermatomiozită, sclerodermie, lupus eritematos).

Patogenia, controversată și neelucidată, face apel la teorii a căror diversitate subliniază puținele date precise cunoscute (teoria rolului nociv al celulei canceroase — toxic, alergic, carențial, teoria virală, teoria stării abiotrofice latente preexistente, teoria originii comune a cancerului și a sindromului paraneoplazic, teoria conform căreia sindromul paraneoplazic este o stare precanceroasă etc.). În ceea ce privește sindroamele paraneoplazice endocrine, a fost pusă în evidență producția de către celulele tumorale a unor substanțe asemănătoare sau analoage cu hormonii. Sindroamele endocrine apar astfel ca fiind consecința activității celulelor neoplazice derivând din țesuturi care, normal, nu au funcție endocrină.

Importanța cunoașterii sindroamelor paraneoplazice se sprijină pe 3 motive :

— *etiopatogenie :* studierea sindromului paraneoplazic cu o patogenie atât de neclară va putea duce la o cunoaștere mai bună a cancerului uman ;

— *diagnostic :* medicul avizat, prin faptul că sindromul paraneoplazic poate preceda uneori cu mult timp evidențierea clinică sau radiologică a tumorii, are posibilitatea în unele cazuri să suspecteze foarte precoce o tumoră malignă ;

— *terapeutic* cu aspectele sale : ineficacitatea tratamentului când acesta se adresează numai sindromului paraneoplazic, indiferent de forma sa de manifestare, regresiunea totală sau parțială a sindromului paraneoplazic când tratamentul (chirurgie, radioterapie, chimioterapie) vizează cancerul de origine, posibilitatea unui tratament eficace, cu șanse reale de vindecare în condițiile unui diagnostic precoce, oferit de apariția sindromului paraneoplazic.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

INTOXICAȚII ACUTE EXOGENE

Georgeta Săndulescu
Horea Țurcanu

Intoxicațiile acute exogene sunt stări patologice determinate de pătrunderea în organism, voluntar (intențional) sau accidental, a substanțelor toxice chimice.

La adult, intoxicațiile voluntare sunt mult mai frecvente decât cele accidentale ; în peste 60% din cazuri intoxicația este cu medicamente, urmată, ca incidență, de intoxicația cu insectofungicide, alcool, caustice, oxid de carbon, ciuperci și alte diverse toxice. Intoxicația poate fi provocată de un singur toxic, dar, nu rareori, de asocierea a două sau mai multe toxice (alcool și medicamente, alcool și oxid de carbon sau alte asocieri).

Căile de pătrundere în organism a toxicelor : digestivă (cea mai frecventă), respiratorie, cutanată și foarte rar, parenterală.

Esențiale pentru evoluția intoxicației sunt :

1. Stabilirea, fără întârziere, a diagnosticului clinic.
2. Diagnosticul complicațiilor, a unei boli asociate sau preexistente (traumatisme craniocerebrale, toracice, digestive, fracturi, bronhopneumonie).
3. Aplicarea cât mai rapidă a terapiei. Deși identificarea toxicului (laborator) se impune în fiecare caz, terapia de susținere a funcțiilor vitale perturbate, măsurile generale și administrarea antidotului specific, se instituie imediat, pe baza diagnosticului clinic, înainte de a se obține rezultatul analizelor de laborator, a căror efectuare durează uneori ore. Toxicele care beneficiază de antidot specific (tabel 11.1), mult mai puțin

Tabel 11.1

Toxice care beneficiază de antidot specific

Alcool metilic	Izoniazida
Anticholinergice	Metale grele
Betablocante	Substanțe methemoglobinizante
Blocante ale canalelor de calciu	Opiacee
Bromuri	Paracetamol
Cianuri	Pesticide organo — fosforate
Etilenglicol	
Hidrogen sulfurat	

Scanned with OKEN Scanner

numeroase comparativ cu cele care nu beneficiază de antidot specific, determină, obișnuit, manifestări clinice destul de caracteristice pentru a se putea stabili diagnosticul clinic.

Diagnostic clinic

În momentul examinării, bolnavul poate fi conștient, confuz sau în comă.

De la bolnavul conștient sau de la însoțitorii bolnavului, anamneza urmărește obținerea datelor :

— circumstanțele expunerii la toxic : timpul (ora) când a început expunerea, durata expunerii, calea de pătrundere a toxicului în organism ;

— denumirea și cantitatea toxicului ;

— timpul (ora) când au început simptomele și severitatea acestora ;

— tratamentul aplicat inițial.

Date orientative pentru diagnostic : boală neexplicată, survenită la o persoană cu antecedente de boală psihică, cu stări conflictuale, sau boală survenită în condiții care ar putea favoriza contaminarea cu substanțe toxice (în industrie, agricultură sau mediu casnic).

Examen fizic

Unele semne sau asociere de semne, sunt caracteristice intoxicației cu o anumită substanță.

Examenul tegumentelor și mucoaselor :

— transpirații profuze : intoxicații cu compuși organofosforici, ciuperci (sindrom muscarinic), aspirină, salicilați, pilocarpină, nicotină, alcool metilic (forme grave) ;

— facies congestiv, conjunctive injectate, tegumente reci, halenă de alcool : intoxicație etilică ;

— icter : ciuperci (Amanita phalloides), tetraclorură de carbon, fosfor, paracetamol, cloroform ; pseudoicter : atebrină, acid picric ;

— cianoză, flictene pe regiunile compresate : oxid de carbon

— cianoză intensă (culoare albastră-cenușie, fără tulburări bronhopulmonare) : intoxicații cu substanțe methemoglobinizante, nitriți, nitrobenzen, anilină, fenacetină ;

— arsuri buco-faringiene : intoxicații cu acizi sau baze corozive.

Examenul sistemului nervos poate evidenția grade variate de alterare a cunoștinței, convulsii, agitație psihomotorie, care, alături de unele caractere ale comei, pot conduce la diagnostic etiologic ;

— coma cu hipotonie musculară generalizată și reflexe osteotendinoase abolite : barbiturice, hipnotice nebarbiturice, tranchilizante, clorpromazină, solvenți organici ;

— comă cu hipotonie musculară, reflexe osteotendinoase abolite, deprimare respiratorie și, caracteristic, mioză punctiformă : opiacee ;

— comă cu transpirații profuze, mioză (în formele foarte grave midriază), bronhospasm, edem pulmonar, fibrilații musculare : compuși organofosforici ;

— comă cu midriază, tahicardie, (precedată de halucinații) : atropină ;

— comă intricată cu stări de agitație : alcool, antihistaminice, salicilați, compuși organoclorurați ;

Scanned with OKEN Scanner

— *comă cu convulsii* : HIN, compuși organoclorurați, stricnină, antihistaminice, chinină, paraldehidă, etilenglicol, camfor ;

— comă cu convulsii și tulburări electrocardiografice de conducere : derivați triciclici antidepresori.

Se exclud comele de alte cauze : traumatisme craniocerebrale, neurologice, toxice de origine endogenă (uremică, hepatică, diabetică), endocrine și comele din faza terminală a bolilor cronice.

Tulburările psihice (stare ebrioasă, halucinații, delir) sunt frecvente și nespecifice. Starea ebrioasă poate fi atribuită intoxicației cu alcool etilic, dacă se constată halena alcoolică. Sunt însă băuturi alcoolice fără miros (vodca) și numeroase substanțe (atropina, cocaina, chinina, solvenții organici, oxidul de carbon, antihistaminicele) care provoacă stări ebrioase. Delir polimorf nesistematizat se întâlnește mai frecvent în intoxicația cu alcool etilic, solanee, atropină, ciuperci (Amanita pantherina, Amanita muscaria), compuși de Pb sau Hg.

Aparat respirator. Acțiunea toxicului poate fi dominantă asupra : centrilor respiratori, musculaturii respiratorii, căilor aeriene sau membranei alveolocapilare :

— paralizia centrilor respiratori este cauzată mai frecvent de : opiacee, barbiturice, pesticide, alcool ;

— paralizii musculare : curara, pesticide organofosforate ;

— edem caustic faringian, laringian : acizi și baze ;

— hipersecreție bronșică : pesticide organofosforate, cloraloză ;

— bronhospasm : halogene (Cl, Br, I, F), caustice volatile ;

— edem pulmonar acut : amoniacul, acizii (volatili), dioxid de sulf, halogenii, hidrogen arseniat, hidrogen sulfurat, formaldehida, oxid de carbon, pesticide, terebentină, tetraclorura de carbon, vapori nitroși ;

Aparat cardiovascular :

— bradicardie și blocuri atrioventriculare : antiaritmice, amantadina, digitala, betablocante, blocante de calciu, antidepresive triciclice, litiu, pesticide (organofosforate, carbamați;)

— alungirea intervalului Q—T : antiaritmice, antidepresive triciclice, amantadina, metale grele, litiu ;

— tahiaritmii ventriculare : simpatomimetice, digitala, antiaritmice, substanțe ce alungesc intervalul Q—T.

Leziuni hepatice : Amanita phalloides, paracetamol, tetraclorură de carbon.

Hipoglicemia : insulină, antidiabetice orale, alcool, Amanita phalloides, colchicină, sulfamide, fosfor, THAM. Dozarea glicemiei se impune în toate cazurile cu semne de hipoglicemie. *Laborator :* examene toxicologice se efectuează din urină, sânge, conținut gastric.

Terapia generală a intoxicaților

Obiectivele tratamentului intoxicațiilor acute :

1. Prevenirea absorbției în continuare a toxicului.
2. Eliminarea toxicului din organism.
3. Tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale perturbate.

Scanned with OKEN Scanner

4. Administrarea antidotului specific.

1. *Prevenirea absorbției toxicelor ingerate, inhalate sau în contact cu tegumentele*

Pentru *intoxicațiile prin ingerare* se indică :

— golirea stomacului prin provocare de vărsături sau spălătură gastrică ;

— reducerea absorbției prin administrare de antidot absorbant, neutralizant sau precipitant ;

— evacuare intestinală : purgativ și clismă.

Provocarea de vărsături. Manevra se poate aplica oriunde și imediat (rezultatele sunt inferioare spălăturii gastrice). Contraindicații : come, convulsii (risc de asfixie sau pneumonie prin aspirația traheobronșică a conținutului gastric), afecțiuni cardiovasculare severe, sarcina (posibilitate de declanșare a travaliului), intoxicațiile cu acizi și baze corozive (pericol de perforație gastrică).

Tehnică : se administrează bolnavului lichide, apă simplă (sau mai bine un antidot), în cantitate de 300—400 ml. Se declanșează apoi vărsături prin excitație mecanică a fundului gâtului cu un apăsător de limbă. Manevra se repetă de câteva ori.

Ca antidot nespecific se folosesc :

— suspensii de cărbune activat, cărbune animal sau vegetal 4—6 linguri în 1 000 ml apă, cu proprietăți absorbante.

Spălătura gastrică. Efectuată la timp previne absorbția toxicului. Contraindicații : convulsii, intoxicația cu acizi și baze ; în come se indică evacuarea toxicului din stomac numai după intubație traheală.

Tehnică : se introduce sonda Faucher în stomac, se așează bolnavul în poziția Trendelenburg și decubit lateral stâng. Se introduce, prima dată, în stomac, cărbune activat 1—2 g/kg greutate corporală, în suspensie de apă 500 ml și se evacuează prin sifonaj. În lipsă de absorbant, spălătura se face de la început cu apă simplă. Se continuă introducând prin sondă, de fiecare dată, cca 500 ml apă și evacuând prin sifonaj, până când nu mai apar resturi de substanță toxică (sunt necesari cca 6—10 litri apă). La sfârșit se introduce în stomac cărbune activat pentru absorbția toxicului din lumenul intestinal.

Evacuarea intestinală. După spălătura gastrică sau vărsăturile provocate, se administrează pe sondă sau oral 30 g sulfat de sodiu sau magneziu în 250 ml apă. În intoxicația cu fenoli se administrează ulei de ricin 30—100 g.

Purgativele sunt contraindicate în intoxicațiile cu substanțe corozive și în vărsături diaree. Purgativele uleioase sunt contraindicate în intoxicațiile cu subtanțe organoclorate (favorizează absorbția).

Indepărtarea toxicelor de pe tegumente, mucoase : hainele îmbibate cu toxic se îndepărtează cât mai repede. Tegumentele se spală cu apă minim 15 minute. Pentru îndepărtarea substanțelor organice insolubile în apă, tegumentele se spală cu acid acetic diluat, apoi apă.

2. *Eliminarea toxicelor absorbite*

Se obține prin creșterea diurezei și hemodializă.

Contraindicațiile diurezei forțate : insuficiență cardiacă, insuficiență renală, edem cerebral, hipertensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Reabsorbția pasivă tubulară a toxicelor poate fi redusă prin administrarea unor cantități mai mari de soluții osmotice și diuretice. De asemenea creșterea pH urinar favorizează eliminarea toxicelor ce se comportă ca acizi slabi (barbiturice, salicilați, sulfamide etc.).

Diureza osmotică alcalină : cantitatea perfuzată 4—10 1/24 h : 1/3 glucoză 10—20%, 1/3 manitol 10%, 1/ bicarbonat natriu 1,4% și furosemid i.v. 40—100 mg.

Diureza osmotică neutră : glucoză 10—20%, manitol 10% în cantitate de 4—10 1/24 ore și diuretic. Hemodializa este indicată în intoxicațiile grave cu toxice dializabile, absorbite în cantități ce fac improbabilă supraviețuirea și la bolnavii cu insuficiență renală. Toxice dializabile sunt : barbituricele, fenotiazinele, bromurile, clorații, izoniazida, alcoolul metilic, tiocianații, glicolii, Amanita Phalloides.

3. *Tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.*

Tratamentul comelor. Stările comatoase nu beneficiază de o medicație care să se adreseze direct sistemului nervos pentru a proteja celulele nervoase, a suprima sau scurta durata comei. Pericolul vital constă în alterarea gravă a funcțiilor respiratorii sau cardiovasculare. Tratamentul urmărește menținerea acestor funcții și prevenirea complicațiilor (escare, infecții).

În comele prelungite se asigură 20—25 cal/kilocorp/zi, provenite din glucoza perfuzată și alimentarea pe sondă gastrică (lapte, ouă bătute).

Tratamentul convulsiilor este simptomatic :

— imobilizarea bolnavului la pat pentru a evita căderile — traumatismele ;

— combaterea hipoglicemiei, hipocalcemiei, acidozei, combaterea edemului cerebral (furosemid i.v. 20—40 mg, soluții hipertone de glucoză, manitol), corticosteroizi ;

— anticonvulsivante : diazepam 10—20 mg i.v. sau i.m., barbiturice cu acțiune de foarte scurtă durată, după prealabilă intubație.

Tratamentul tulburărilor respiratorii. Principalele tulburări respiratorii sunt : iritația și inflamația mucoasei traheobronșice, spasm-edem glotic, edem pulmonar acut, insuficiență respiratorie acută prin deprimarea centrilor respiratori, blocarea mușchilor respiratori, blocarea hemoglobinei circulante. Măsurile terapeutice nu au particularități în funcție de etiologie, exceptând obligația administrării antidotului specific ;

— scoaterea intoxicatului din mediul toxic (toxice inhalate) ;

— administrarea antidotului specific intoxicațiilor care beneficiază de antidot ;

— în come — convulsii : eliberarea căilor aeriene superioare (capul în hiperextensie, subluxație anterioară a mandibulei ; tracțiunea limbii, îndepărtarea secrețiilor), ventilație mecanică ;

— în edemul pulmonar acut : sângerare 400—500 ml, oxigen, miofilin, corticoterapie (600—1 000 mg hemisuccinat hidrocortizon), în cazurile severe (intubație traheală și aspirație) ;

— profilaxia pneumoniei-bronhopneumoniei.

Nu se administrează : opiacee (risc de deprimare severă a centrilor respiratori), miofilin în intoxicația cu compuși organo-fosforici (risc de tulburări grave de ritm).

— administrarea antidotului specific în intoxicațiile care beneficiază de antidot ;

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul tulburărilor cardiovasculare. Principalele tulburări sunt : șocul toxic, tulburările de ritm — conducere și insuficiență cardiacă.

Șocul toxic este hipovolemic și vasogenic. În raport cu pierderile de lichide (transpirații profuze, diaree, hemoragii) se administrează soluții cristaloide (clorură de sodiu 9%, glucoză 5—10%), soluții macromoleculare (dextran, marisang), sânge. Cantitatea de lichide perfuzate se apreciază în funcție de pierderi, hematocrit, presiunea venoasă centrală, diureză. Umplerea patului vascular necesită, în medie 3—10 l în primele 24 ore.

Medicația vasoactivă. Deși nu sunt criterii certe care să indice utilizarea vasoconstrictoarelor sau vasodilatatoarelor, în șocul prin paralizia centrilor vasomotori se recomandă noradrenalina sau alte vasoconstrictoare și în șocul cu scăderea debitului cardiac prin scăderea contractilității, cu rezistență periferică crescută, se indică vasodilatatoare.

Noradrenalina : 4—8 mg în 500—1 000 ml ser fiziologic sau glucoză 5% ; ritmul perfuziei în funcție de TA sistolică.

Dopamina este vasodilatatoare în doze mici (5—10 micrograme/kgc/minut) și vascoconstrictoare în doză mai mare.

Dopamina crește debitul cardiac și produce vasodilatație renală, utilă eliminării toxicului.

4. *Tratamentul cu antidot specific* (tabel 11.2)

Antidoturile sunt în număr foarte mic, comparativ cu numărul mare al substanțelor toxice. Dar unele intoxicații grave (compuși organofosforici, acid cianhidric, cianuri, analgetice narcotice) nu pot fi rezolvate fără administrarea antidotului specific. Se impune deci stabilirea rapidă a diagnosticului clinic al acestor intoxicații și administrarea antidotului, fără a întârzia, însă și aplicarea măsurilor nespecifice, generale, îndeosebi tratamentul tulburărilor funcțiilor vitale.

Intoxicația acută cu barbiturice

Efectele toxice sunt consecința deprimării sistemului nervos central :

— alterarea cunoștinței până la comă gr. IV ;

— deprimarea centrilor respiratori și vasomotori ;

— hipotermie (la temperatura de 35° C, electrocardiografic se înregistrează unda J).

După durata acțiunii, barbituricele se clasifică în patru grupe :

1. Barbiturice cu acțiune lentă 8—12 ore : Fenobarbital, Luminal, Gardenal etc. ;

2. Barbiturice cu acțiune intermediară (4—6 ore) : amobarbital (Amytal, Dormital), aprobarbital (Allonal, Alurate) etc. ;

3. Barbiturice cu acțiune scurtă (3 ore) : Ciclobarbital, Phanodorm, Dormiphen etc. ;

4. Barbiturice anestezice cu acțiune foarte scurtă : Tiopental, Evipan etc.

Intoxicația se clasifică în trei grade de severitate : ușoară, medie și severă.

Intoxicația ușoară apare după ingestia a 3—5 doze hipnotice. Simptomele inițiale sunt asemănătoare cu cele din intoxicația etilică : vorbire incoerentă, agitație, ameteli, urmate de somn profund. Reflexele și funcțiile vegetative nu sunt modificate.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 11.2

Intoxicații ce beneficiază de antidot specific (tratament)

Intoxicația	Efecte clinice sau fiziopatologice	Antidotul	Tratamentul
Compuși organo-fosforici	Efecte muscarinice și nicotinice	1) Atropina 2) Aldoxime Pirangyt Toxogonin PAM	1) Se începe cu atropina 1—2 mg i.v. se repetă la 15—20 min. până la apariția fenomenelor toxice sau midriază 2) 1—2 fiole. Se poate repeta de 2—3 ori în 24 ore
Metanol	Acidoză, orbire, comă, moarte	Alcool etilic	Intravenos sol. 5% în glucoză izotonică în ritm de 2—3 ml/minut până la doza maximă de 100—150 ml etanol pur
Opiu și compuși înrudiți	Agitație psihomotorie urmată de depresiune, somnolență, comă, bradipnee, paralizia respirației	1) Nalorfină sau 2) Naloxan sau 3) Levalorphan	1) 5—10 mg i.v. la intervale de 10'—15' sau mai rar 2) 0,01 mg/ kgc i.v. sau s.c. 3) 0,5—1 mg i.v. sau s.c.
Acid cianhidric	Inactivează citocromul 13 determinând incapacitatea celulelor de a utiliza O_2	1) Nitrit de amil 2) Nitrit de Na 3) Tiosulfat Na 4) Tetracemat dicobalitic (Kelocyanor)	1) inhalare o fiolă la 5 min. 2) sol. 3% i.v. 10 ml 3) sol. 3% i.v. lent, 20 ml se repetă la 30 min. până la 100 ml 4) i.v. rapid 20—40 ml, în continuare 50 ml glucoză 20%, vit. B_1, B_2, C
Bromuri	Stare ebrioasă, cefalee, vărsături, confuzie mintală, comă	NaCl	Perfuzii cu ser fiziologic 1000 ml la 4 ore — în 24 ore 4000 ml
Plumb	Dureri abdominale colicative, encefalopatie, neuropatie de tip motor, anemie, nefropatie	$CaNa_2EDTA$ (edetamin)	i.v. lent sau în perfuzie lentă în doză de 25—50 mg/kgc/zi (1g la 250 ml glucoză, 30—40 pic/minut 5 zile, pauză 5—7 zile)
Mercur și derivați mercuriali	Stomatită, vărsături colaps, oligo-anurie	$CaNa_2EDTA$ (edetamin) 2) D-penicilamina (Cuprenil) 3) Dimercaptopropanol (BAL, sulfation dicaptol)	1) aceeași doză (ca la Pb) timp de 10 zile cu pauză de 7 zile 2) oral 150—250 mg la 3—4 ore (1—2 g, maxim 4 g/zi) 3) BAL 3 mg/kgc din sol. 10% i.m. profund, la 4 ore în prima zi și a 2-a zi. A 3-a zi aceeași doză la 6 ore. A 4-a — 10-a zi o injecție dimineața și seara

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicații ce beneficiază de antidot specific (continuare)

Fier	Dispnee, hipotensiune, șoc	Desferoxamină (Desferal)	a) oral 5—10 g pe sondă gastrică, după spălătură gastrică ; b) i.v. sau i.m. 1—2 g în primele 24 ore, apoi 500 mg i.m. de 2 ori/zi
Arsen și compuși	Șoc, anemie hemolitică, nefropatie, encefalopatie, cardiomiopatie	BAL	Ca în intoxicația de mercur
Taliu	Encefalopatie, necroză hepatică, nefropatie, alopecie	Albastru de Prusia	Pe sondă în duoden 10 g de 2 ori/zi
* Substanțe methemoglobinizante	Transformă hemoglobina în methemoglobină	1) Tionina (Hellion, Kalatylsin)	1) i.v. lent 1—2 fiole (0,02—0,04 g) se repetă de 2—3 ori în 24 ore ;
		2) Albastru metilen	2) sol. 1% i.v. 1 mg/kgc. După o oră se poate repeta, 2 mg/kgc.
Paracetamol	Grețuri, vărsături, transpirații, icter, encefalopatie hepatică	Acetilcisteină	140 mg/kgc, continuând cu doza de 70 mg/kgc la 4 ore timp de 3 zile
Izoniazidă	Grețuri, vărsături, ameteli, convulsii, comă, acidoză	Vit. B_6	Perfuzie intravenoasă în doze echivalente cu izoniazida ingerată

* aniline, clorat de Na sau K, fenoli, ferocianuri, hidrazina, nitrați, nitriți, nitrobenzen, nitrofenoli, toloidina

Intoxicația medie urmează după ingestia a 5—10 doze hipnotice. Starea de cunoștință este sever deprimată. Stimuli energici (înțepături, compresiune supraorbitală) provoacă reacții : retragerea membrului înțepat, mimică dureroasă. Bolnavul poate răspunde confuz și dizartric pentru scurt timp, apoi recade în comă. Rexlele osteotendinoase abolite, reflexul cornean și fotomotor normale.

Intoxicația severă se produce după ingestia a 10—20 doze hipnotice. Coma este profundă. Caracteristic comei cu barbiturice este hipotonia generalizată, flaciditatea, abolirea reflexelor osteotendinoase și cutanate, cu păstrarea reflexului fotomotor (dispare numai în hipoxia severă).

Examenul aparatului respirator evidențiază respirație superficială și rară, sau neregulată, cu pauze, cianoză. Se ascultă raluri bronșice sau de edem pulmonar. În comele prelungite pot apărea atelectazii și complicații infecțioase — pneumonie și bronhopneumonie. Cardiovascular : tahicardie, hipotensiune, colaps. Evoluția spre exitus este consecința tulburărilor respiratorii (mai severe în intoxicația cu barbiturice cu acțiune de scurtă durată), deprimării centrilor respiratori, complicațiilor pulmonare, colapsului, opririi cardiace.

Comele din intoxicația cu barbiturice cu acțiune de scurtă durată uneori, la început, au caractere deosebite : contractura membrelor, reflexe osteotendinoase exagerate, clonus, Babinski prezent.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic : Anamneza este deosebit de importantă. Examenul fizic evidenţiază : comă calmă, hipotonie musculară generalizată. areflexie cu menţinerea reflexului fotomotor, tulburări respiratorii — respiraţie superficială, rară, cu pauze, hipotermie.

Tratament : nu este antidot specific. Se aplică schema de terapie generală a intoxicaţiilor :

1. îndepărtarea toxicului din tubul digestiv ;
2. eliminarea toxicului absorbit ;
3. tratament simptomatic ;

1. În formele uşoare, dacă bolnavul este conştient, se provoacă vărsături sau spălătură gastrică cu cărbune activat, vegetal sau apă simplă. La bolnavii în comă se poate face spălătura gastrică după prealabilă intubaţie traheală. Administrare, după provocarea vărsăturilor sau după spălătura gastrică, pe sondă, de purgativ salin (sulfat natriu 30 g în 200 ml apă).

2. Eliminarea barbituricelor absorbite prin diureză osmotică alcalină (1/3 glucoză 10%, 1/3 manitol 10%, 1/3 bicarbonat de sodiu 1,4% sau THAM).

Cantitatea totală de lichide perfuzată este de 3—10 litri/24 ore în medie, în funcţie de diureză, evitându-se supraîncărcarea hidrică ; se corectează tulburările electrolitice. Diuretice : furosemid 20—100 mg. Hemodializa este indicată în intoxicaţiile severe.

3. Tratament simptomatic. Obiectivele principale sunt menţinerea funcţiei respiratorii şi circulatorii.

Intoxicaţia acută cu tranchilizante

Sunt din ce în ce mai frecvente depăşind în prezent, intoxicaţiile barbiturice. Structura chimică este diferită, dar au comun acţiunea sedativă şi anxiolitică. Simptomele sunt asemănătoare intoxicaţiei barbiturice : stare ebrioasă, somnolenţă, diminuarea-abolirea reflexelor, hipotonie musculară, comă (obişnuit superficială). Ca şi în intoxicaţiile barbiturice sunt cazuri cu perioade de agitaţie, hiperreflectivitate osteotendinoasă şi convulsii. Aceste manifestări, în contextul datelor certe cu privire la cauza intoxicaţiei, nu trebuie să ducă la infirmarea diagnosticului, dar de avut în vedere şi posibilitatea intoxicaţiilor mixte. În genere prognosticul este mai bun decât al intoxicaţiei cu barbiturice.

Tratament : nu este antidot specific. Tratament ca în intoxicaţia barbiturică.

Intoxicaţia acută cu fenotiazine

Fenotiazinele se clasifică în 3 clase principale pe baza substituţiilor în catena laterală : alifatică (clorpromazina, promazina, etc.). piperidinică (tioridezina, mesoridazina etc.) şi piperazinică (perazina, proclorperazina etc.). Efectele toxice constau în deprimarea sistemului nervos central, deprimarea respiraţiei, tulburări cardiovasculare (hipotensiune, tulburări de ritm şi conducere) : alungirea intervalului P—R, Q—T şi a duratei QRS survine mai adesea în intoxicaţia cu tioridazină (efecte chinidinice).

Clorpromazina (Clordelazin. Plegomazin, Largactil, Megapnen) poate fi uşoară sau gravă.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicații ușoare : somnolență sau agitație, dezorientare temporo-spațială, tremurături, uscăciunea gurii, tahicardie, hipotensiune.

Intoxicații grave : comă superficială sau profundă, sindrom parkinsonian (contracturi predominant maseteriene, mișcări necoordonate ale mâinilor), hipotonie musculară, mioză, deprimarea centrilor respiratori, colaps. Reflexele osteotendinoase sunt prezente în formele ușoare și abolite în formele grave.

Romergan. Manifestările clinice sunt variate, în unele cazuri dominând sindromul de excitație, în altele coma sau tulburările psihice. Se deosebesc trei stadii evolutive, dar fiecare stadiu poate fi o formă de sine stătătoare :

a) stadiul sau sindromul de excitație apare după o oră-două de la ingestie : convulsii generalizate, repetitive, midriază, conjunctive injectate, polipnee, respirație stertoroasă, cianoză ;

b) coma urmează sindromului de excitație sau este manifestarea de debut a intoxicației... Convulsiile sunt înlocuite de secuse musculare izolate. ROT sunt normale sau exagerate. Uneori hipotermie și tahicardie.

c) stadiul III se caracterizează prin tulburări psihice : agitație psihomotorie, delir, halucinații auditive și vizuale, mișcări carfologice, midriază.

Tratamentul intoxicației cu fenotiazine : 1. Nu există antidot specific. 2. Îndepărtarea toxicului din organism (spălătură gastrică, administrarea orală sau pe sondă a 30 g ulei ricin). Diureza osmotică forțată și hemodializa nu se recomandă, deoarece fenotiazinele circulă în sânge legate de proteinele plasmatice și nu trec prin membrana de celofan în cantități apreciabile. 3. Tratamentul simptomatic al tulburărilor respiratorii, cardiovasculare, a complicațiilor.

Intoxicația cu antidepresive triciclice

Tulburările dominante sunt neuropsihice, cardiace și anticolinergice.

Simptome neurologice : hipotonie musculară urmată de hipertonie, hiperreflectivitate osteotendinoasă, midriază, tulburări sfincteriene, hipertermie de origine centrală, crize convulsive tonicoclonice.

Simptome cardiovasculare : tulburări de ritm, tulburări de conducere (bloc a-v, blocuri de ramură), asistolă cardiacă.

Biochimic : hipocalcemie.

Tratament : 1. Nu există antidot specific. 2. Tratament simptomatic : corectarea tulburărilor electrolitice, monitorizare electrocardiografică, administrare de lactat de sodiu ; tratamentul convulsiilor : diazepam 10 mg i.v. sau i.m. ; coma : intubație traheală, ventilație mecanică. 3. Îndepărtarea toxicului (spălătură gastrică și după 12 ore, purgativ salin, diureză osmotică).

Intoxicația acută cu baze corosive

Hidrații alcalini cu largă utilizare în industrie și gospodărie sunt : hidroxidul de sodiu, hidroxidul de amoniu, carbonatul de sodiu și carbonatul de potasiu.

Acțiune corozivă puternică au hidroxidul de sodiu și hidroxidul de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste substanţe formează la contactul cu tegumentele şi mucoasele proteinaţi alcalini solubili.

Examenul local evidenţiază : edem, arsuri bucofaringiene, sialoree cu striuri de sânge.

Simptome : dureri foarte intense la nivelul leziunilor, deglutiţia in primele zile provoacă o disfagie intensă, vărsături, în primele ore, cu sânge, diaree, uneori cu sânge.

Complicaţii :

— precoce : hemoragii digestive superioare, perforaţii esofagiene (mediastinită), gastrice (peritonită), colaps ;

— tardive : stenoze esofagiene, stenoze gastrice.

Prognosticul este rezervat.

Tratament : spălarea uşoară, dar cu multă apă, a mucoaselor şi tegumentelor, pentru a îndepărta substanţa caustică. Se contraindică spălătura gastrică (risc de perforaţie) şi administrarea de acizi slabi (căldura rezultată din reacţia de neutralizare poate agrava leziunile). Tratament simptomatic : combaterea durerii cu morfină sau mialgin, reechilibare hidroelectrolitică, tratamentul colapsului. Tratamentul complicaţiilor : antibioterapie profilactic, corticoterapie. Administrare orală, când este posibil, de lichide emoliente, lapte, ulei vegetal, ouă bătute, la intervale de 1—2 ore.

Intoxicaţia acută cu acizi corozivi

Simptomele sunt asemănătoare cu ale intoxicaţiei cu baze corozive. Leziunile constau în mecroze de coagulare, urmate de ulceraţii hemoragii, perforaţii.

Simptome : dureri violente în zonele de contact acid-ţesut, vărsături acide sangvinolente, scaune sangvinolente.

Examen local : edem, ulceraţii, hemoragii, necroză, coloraţie cafenie-neagră în intoxicaţia cu acid azotic, picric, membrane albe în intoxicaţia cu acid clorhidric ; edem glotic, laringospasm, dispnee, cianoză ; lăcrimare, congestie conjunctivală, leziuni corneene.

Complicaţii : hemoragii, perforaţii esofagiene, gastrice, colaps ireversibil, insuficienţă renală acută.

Decesul poate surveni în primele ore sau zile prin colaps, hemoragii, perforaţii, dar şi mult mai târziu, după câteva săptămâni, datorită leziunilor întinse cicatriciale şi stenozante.

Tratament : îndepărtarea toxicului prin spălare uşoară a mucoaselor şi tegumentelor cu apă. Spălătura gastrică şi provocarea de vărsături este contraindicată (risc de perforaţie). — Calmarea durerilor cu morfină sau mialgin. — Administrarea de alcaline pentru arsurile gastrice, administrarea de lichide emoliente, în cantităţi mici : uleiuri vegetale, lapte, ouă bătute. — Echilibrarea hidroelectrolitică parenterală, tratamentul colapsului, antibioterapie profilactică.

Intoxicaţii acute cu substanţe pesticide

Noţiunea de „pesticid" defineşte un grup de substanţe chimice, pure sau amestecuri, destinate să distrugă diverşi agenţi dăunători ai culturilor

Scanned with OKEN Scanner

agricole, în viticultură, pomicultură, zootehnie și pentru combaterea agenților transmițători ai unor boli transmisibile.

Substanțele pesticide, clasificate după structura chimică, sunt pesticide organofosforice, organoclorurate, organomercuriale, tiocarbamice, dinitrofenoli, arseniați, sulfura de carbon, clorura de cianuril, etc.

Intoxicația acută cu pesticide organofosforice

Principalul insecticid organofosforat este parationul (tionofosfatul de dietil-p-nitrofenil) folosit sub diverse denumiri comerciale.

Fiziopatoligie. Pătrunde în organism pe cale respiratorie, prin tegumentul intact sau pe cale digestivă. Acțiunea principală toxică are ca substrat biochimic inhibiția ireversibilă a acetilcolinesterazei, care nu mai poate hidroliza substratul natural, acetilcolina, fapt ce duce la o acumulare a acesteia, cu acțiunea asupra sinapselor muscarinice, nicotinice și a SNC.

Simptomatologie :

1. *Simptome muscarinice :* mioză, scăderea acuității vizuale, tulburări de acomodare, lăcrimare, sialoree, hipersecreție gastrică, colici abdominale, vărsături, diaree abundentă, laringo-bronhospasm, edem pulmonar, transpirații abundente, bradicardie și scăderea tensiunii arteriale, uneori până la colaps.

2. *Simptome nicotinice :* slăbiciune musculară, fibrilații musculare locale, crampe musculare, contracții generalizate, conculsii tonicoclonice și apoi tetanice paralizii ce pot prinde mușchii respiratori, tahicardie și hipertensiune arterială.

3. *Simptomele nervoase centrale* se traduc prin hiperexcitabilitate, amețeli, cefalee sau adinamism, depresiune psihică, somnolență sau insomnie, incoordonarea mișcărilor cu tulburări de echilibru, convulsii, respirație periodică Cheyne-Stokes, comă. Simptomele descrise apar intricate, realizând diverse forme de intoxicație medie, grave sau mortale. În formele grave pot apărea : tahicardie, hipertensiune arterială (efecte nicotinice), hipertermie și rareori midriază.

Examene de laborator : se determină colinesteraza (ChE) în sânge, care este un indicator al ChE din creier și mușchi. Simptomatologia clinică apare atunci când ChE a scăzut sub 20% din valoarea normală. Paranitrofenolul (principalul metabolit) se dozează în urină, în care este prezent de la primele 24 ore de la expunere până la peste două săptămâni de la încetarea expunerii.

Tratamentul este etiologic cu antidoturi specifice (atropină și oxime) și simptomatic.

Atropina este eficace pentru combaterea efectelor muscarinice, parțial eficace asupra manifestărilor neurologice și fără influență asupra efectelor nicotinice (influențate de oxime). Se administrează imediat, i.v., 1—2 mg și se continuă cu doza de 1—2 mg i.v. sau i.m. la intervale de 10'—20', până la obținerea atropinizării (uscăciunea mucoaselor, midriază). Pentru menținerea atropinizării se continuă administrarea atropinei câteva zile, în doze și la intervale de timp dependente de manifestările muscarinice. Doza totală de atropină este mare, mai multe zeci de miligrame.

Oximele — toxogonin, pirangyt, PAM — reactivează colinesteraza inhibată. Se administrează i.v. 1—2 fiole (250—500 mg) apoi, în funcție

Scanned with OKEN Scanner

de gravitate, câte o fiolă la 4—6 ore i.v. sau i.m. Nu se administrează oxime decât după începerea tratamentului cu atropină ; atenție la supradozare. În formele grave se indică perfuzii cu plasmă 600—800 ml./24 ore (aport de pseudocolinesterază).

Tratament nespecific :

— îndepărtarea substanței de pe tegumente prin spălare cu apă și săpun ;

— evacuare gastrică în cazurile de ingestie, administrare de cărbune activat ;

— menținerea funcțiilor vitale (în cazurile severe cu edem pulmonar se indică intubație traheală, aspirația secrețiilor, oxigen, hemisuccinat de hidrocortizon, furosemid).

Se corectează rezerva alcalină, hiperpotasemia, colapsul vascular. Refacerea clinică a bolnavului nu echivalează cu restabilirea deplină a sănătății, existând pericolul recăderii. Tulburări grave de ritm survin tardiv, din ziua a 3-a până în a 8-a, impunând monitorizare electrocardiografică și tratament cu xilină, șoc electric, electrostimulare atrială. Sunt contraindicate morfina, fenotiazinele, miofilinul.

Intoxicația cu carbamați și tiocarbamați.

Diverse substanțe fungicide, ierbicide și nematicide au la bază esteri ai acidului carbamic sau tiocarbamic. Pătrund în organism pe cale respiratorie, cutanată sau digestivă.

Pesticidele carbamice sunt inhibitori ai colinesterazei (inhibiție reversibilă), produc iritații acute ale tegumentelor și sunt potențial alergice. Compușii triocarbamici determină tulburări neurologice, endocrine, digestive, atingeri renale și sunt iritanți puternici ai tegumentelor și mucoaselor (vezi intoxicația cu paration).

Tratamentul intoxicațiilor se face cu atropină, paralel cu decontaminarea ca în cazul intoxicațiilor cu pesticide organofosforice. Oximele (PAM) sunt contraindicate. Tratamentul nespecific constă în repaus la pat, oxigenoterapie, combaterea colapsului. Pentru tulburările nervoase se recomandă barbiturice. Se contraindică consumul de alcool, care dă efecte secundare puternice, asemănătoare cu cele induse de antalcol.

Intoxicațiile acute cu pesticide organoclorurate.

Pesticidele organoclorurate pătrund în organism pe cale respiratorie, digestivă sau cutanată.

Simptomatologia acestor intoxicații cuprinde semne din partea sistemului nervos central, cu neliniște, excitabilitate crescută, parestezii ale limbii, buzelor și feței, hiperreflexie și tulburări oculomotorii, tremurări musculare și convulsii tonico-clonice. În doze mari apar tulburări digestive, vărsături, diaree, colici abdominale, midriază, colaps vascular, cefalee, mergând până la stare de comă, care poate duce la moarte în decurs de 3—4 ore prin edem pulmonar acut sau fibrilație ventriculară.

Tratament. Îndepărtarea toxicului de pe suprafața tegumentului, spălătură gastrică în caz de ingerare a toxicului și purgativ salin. Se vor evita purgativele uleioase, acestea favorizând absorbția. Tratamentul convulsiilor : fenobarbital 100 mg i.m. din oră în oră până la doza totală de 500 mg. Diureză osmotică, calciu gluconic 10% — 10 ml. i.v. De evitat simpatomimeticele (risc de fibrilație ventriculară).

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicații acute cu pesticide organomercuriale

Diversele preparate cuprind compuși alchil și arilmercurici și se prezintă sub formă de pulbere albă-cenușie sau gălbuie ce conțin până la 6% substanță activă.

Toxicele pătrund în organism pe cale respiratorie, prin tegumentul intact și pe cale digestivă.

Simptomatologia este nespecifică : greață, vărsături, dureri abdominale, asociate cu stomatică care împiedică alimentarea bolnavului, favorizând instalarea unui dezechilibru hidroelectrolitic și a insuficienței renale ; în unele cazuri poate exista o iritație a căilor aeriene superioare, cu faringită, laringită, iar în formele grave se instalează encefalopatia toxică, cu prognostic grav.

Examenele de laborator : dozarea Hg în sânge și urină evidențiază valori peste cifra normală (100 µg/ urină). Leziunile renale sunt evidențiate prin prezența proteinuriei, hematuriei și cilindruriei. Uneori există o anemie moderată. Tratamentul simptomatic constă în administrarea de tranchilizante, antispastice, vitamine din grupul B. Eliminarea toxicului din organism se obține cu EDTA sau penicilamină, după schema menționată în tabelul 11.2.

Dinitrofenolul și derivații săi

În această grupă sunt cuprinse : DNOC (dinitroortocrezolul), DNP (dinitrofenolul), DNBP (dinitro—2—secundar—butilfenol), DNCHP (dinitrociclo—hexametil—fenol, pentaclorfenolul, pentaclorfenatul de sodiu). Au o largă utilizare în agricultură, fiind aplicați mai ales în sezonul de iarnă. Substanța cea mai folosită este DNOC și de aceea redăm toxicologia și tabloul clinic al acestei substanțe. Pătrunderea în organism se face prin inhalarea pulberilor și aerosolilor, prin înghițirea unei părți din toxicul inhalat și prin resorbție cutanată.

Mecanismul acțiunii toxice este similar cu cel al hormonilor tiroidieni și se caracterizează prin creșterea marcată a proceselor oxidative, consumul de oxigen, putând spori de multe ori. Biochimic are loc o blocare a fosforilării oxidative.

Simptomatologia : după câteva zile de expunere, în care toxicul s-a acumulat în organism, apare o senzație exagerată de bună dispoziție, cefalee, transpirație abundentă și sete exagerată, anorexie, grețuri, vărsături, insomnie, slăbiciune și agitație. Metabolismul bazal crește, iar bolnavul pierde rapid în greutate. În formele grave, bolnavul prezintă polipnee marcată (50—60 respirații/minut), tahicardie, hipertermie marcată (40°C), o moderată creștere a tensiunii arteriale, deshidratare, stare de anxietate, agitație și cianoză ușoară. Moartea se produce prin șoc termic sau edem cerebral, respirația și bătăile cordului încetează simultan iar rigiditatea cadaverică se instalează cu rapiditate.

Examenele de laborator sunt reprezentate de dozarea DNOC în sângele total. Metabolismul bazal este constant crescut și uneori s-a constatat o creștere a ureei sangvine, a azotului urinar, a lactacidemiei și a corpilor cetonici.

Tratamentul trebuie să urmărească accelerarea pierderii de căldură (împachetări în cearșafuri ude), administrarea de oxigen, reechilibrare hidroelectrolitică și calmarea anxietății.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicația cu plumb

Intoxicațiile acute cu plumb se întâlnesc în următoarele circumstanțe : în mediul industrial în cazul nerespectării măsurilor de protecția muncii și/sau când concentrația de plumb în aer depășește CMA ; în urma consumului unor produse alimentare ca vin, țuică, făină de porumb, boia ș.a. impurificate cu plumb ; intoxicațiile accidentale produse în cursul amestecului benzinei cu tetraetil de plumb (PbTe).

Plumbul afectează sângele și țesutul hematopoietic din măduva osoasă, intervenind în metabolismul hemului și al porfirinelor prin inhibiția unor sisteme enzimatice. Principalele consecințe biologice se traduc prin : scăderea activității ALA dehidrazei ; creșterea nivelului acidului delta-aminolevulinic (ALA) în ser și urină ; creșterea protoporfinelor și mai ales a coproporfinelor III (care se dozează în urină) ; scăderea Hb, a numărului și duratei de viață a eritrocitelor ; apariția hematiilor cu granulații bazofile (HGB) și creșterea fierului seric.

Simptomatologia. Pe primul plan stau modificările digestive, care evoluează de la un sindrom dispeptic către colica saturnină, cu dureri abdominale violente, dar fără apărare musculară și care cedează la presiunea lentă profundă asupra peretelui abdominal, greață, vărsături alimentare și biliare, constipație. Colica saturnină este însoțită de bradicardie, ascensiuni febrile, uneori creșterea tensiunii arteriale și agitație.

Lezarea sistemului nervos duce la encefalopatia saturnină (cefalee puternică, fotofobie, convulsii, halucinații delir și posibil exitus) și polineuropatie toxică (pareză și paralizie), mai accentuate în cazul intoxicației prin consumul de băuturi alcoolice impurificate cu Pb.

Modificările sangvine constau în anemie, uneori severă, apariția HGB (la o valoare de peste 500 HGB/1 milion de eritrocite normale) în sângele periferic și în punctatul sternal, scăderea Hb și creșterea Fe seric. Intoxicațiile acute grave și repetate dau sechele traduse prin hipertensiune arterială asociată cu ateroscleroză cerebrală și renală.

Tabloul clinic al intoxicației cu PbTe diferă net de cel al saturnismului clasic, datorită asocierii la ionul de Pb a 4 radicali alchilici „etil", foarte toxici. Insistăm asupra acestui aspect, deoarece există actual o tendință de a folosi (fraudulos) PbTe în amestec cu benzina, iar prin spargerea recipientelor de sticlă la domiciliu s-au produs intoxicații grave, în special ale copiilor.

PbTe pătruns în organism se fixează rapid pe țesuturile bogate în lipide ca SNC, acționând direct asupra celulelor nervoase.

După o scurtă perioadă de latență (câteva ore până la câteva zile) apar : cefalee, tulburări de somn, tresăriri musculare, vise neplăcute coșmaruri, salivație mai abundentă, tremurături ale extremităților.

În formele grave predomină un sindrom neuropsihic caracterizat prin confuzie, dezorientare, halucinații vizuale, auditive, delir terifiant, zoopsii, uneori cu perioade de luciditate relativă, iar uneori apar tentative de sinucidere. Tremurăturile devin generalizate, cu mișcări coreiforme și uneori convulsii.

Diagnosticul se bazează pe : modificările clinice și cunoașterea circumstanțelor în care au apărut acestea, examenul de laborator toxologic. Următoarele valori avertizează imineța apariției bolii : Pb-emia

Scanned with OKEN Scanner

70 µg/100 ml sânge ; Pb-uria 130 µg/l urină ; ALA 10 µg/l urină ; modificările copraprofirinelor și cele hematologice nu sunt semnificative.

Tratamentul constă din cure intermitente de EDTA Ca, 2 g/zi i.v. la intervale de 12 ore, timp de 5 zile consecutiv. Se face o pauză de 5—7 zile, în care timp se determină Pb eliminat prin urina colectată în timpul tratamentului. Dacă Pb-uria totală din 5 zile este mare (peste 10 mg Pb), se repetă cura. Tratamentul cu EDTA a dat rezultate mai bune comparativ cu preparatul Cuprenil (delta penicilamina). În colica de plumb sau în atingerile neurologice se asociază, alături de EDTA, ganglioplegice (clorpromazină sau largactil), sedative, vitamine din grupul B (B_1, B_{12}), stricnină, fizioterapie. În intoxicațiile cu PbTe se face tratamentul cu EDTA Ca, menținerea echilibrului hidroelectrolitic și sedare cu barbiturice.

Intoxicația cu hidrogen arseniat

Se prezintă sub forma unui gaz incolor, ce pătrunde în organism pe cale respiratorie și difuzează în sânge, fixându-se pe hematii.

Are acțiune intens hemolitică intravasculară, producând hipoxie și anemie gravă. Alte acțiuni toxice sunt reprezentate de leziunile miocardice și hepatice.

Simptomatologia este dominată de sindromul hemolitic cu modificări morfologice caracteristice, reticulocitoză, normoblastoză și prezența de macroblaști. În sânge se pot evidenția met-Hb și sulf-Hb prin metoda spectofotometrică. O consecință a acestui sindrom este nefroza acută toxică, cu insuficiență renală acută și lezare miocardică acută prin hiperpotasemie.

Examene de laborator : se poate determina As din sânge, urină și fire de păr.

Tratament. Cel mai precoce se aplică oxigenoterapia și combaterea colapsului. În caz de insuficiență renală acută se indică hemodializa.

Intoxicația cu oxid de carbon

Oxidul de carbon (CO) este un gaz incolor, fără miros sau gust, care ia naștere prin arderea incompletă a substanțelor combustibile, lichide, solide care conțin carbon. CO se găsește în gazele de eșapament, la naștere în cuptoarele înalte, în mine și în diferite ramuri ale industriei chimice. Intoxicația apare atât în mediul industrial unde de obicei este colectivă, cât și în gospodăriile individuale, fiind considerată cea mai frecventă intoxicație cu gaze.

Toxicitate : CO pătrunde în organism pe cale respiratorie și ajuns în sânge formează cu hemoglobina carboxihemoglobina (HbCO). Reacția este reversibilă și nu produce vreo alterare a Hb.

Apariția și gravitatea intoxicației sunt favorizate de efortul fizic, condiții defavorabile de microclimat, precum și de afecțiunile cardiovasculare, hipertiroidie, anemie, diabet și alcoolism. În afară de formarea HbCO, CO are afinitate pentru întregul grup al pigmenților respiratori tetrapirolici (mioglobină, oxidaze, catalaze) precum și asupra SNC.

Simptomatologia clinică este în strânsă corelație cu concentrația HbCO, intoxicatul prezentând :

Scanned with OKEN Scanner

— tulburări neuropsihice ce evoluează de la astenie, scăderea accentuată a forței musculare, vâjâieli în urechi, tulburări de vedere, stare ebrioasă, scăderea raționamentului, agitație maniacală până la pierderea conștiinței. Coma poate fi calmă sau agitată, însoțită de hipotonie flască cu areflexie osteotendinoasă (semne de gravitate), iar uneori există semnul Babinski uni-sau bilateral, reflexe vii, convulsii epileptice, clonusul rotulei, modificări ale pupilei (mioză sau midriază, uneori alterând între ele) ;

— tulburări cardiovasculare : tahiaritmii, hipotensiune arterială (rareori hipertensiune arterială), insuficiență cardiacă. ECG-ul în cca 50% din cazuri evidențiază ischemie miocardică, tulburări de ritm sau conducere ;

— tulburări respiratorii : respirație superficială, tahipnee, în cazurile severe deprimarea respirației ;

— tulburările vegetative sunt reprezentate de vasomotorism, hipersudorație, uneori hipertermie ;

— manifestările cutanate sunt reprezentate de cianoză și flictene pe regiunile compresate, rareori culoare roșie-cireșie.

Tratamentul de bază constă în scoaterea imediată din mediul toxic, oxigenoterapie hiperbară sau izobară cu exigen 100%, reechilibrare hemodinamică, tratament cu piracetam, preferabil i.v., piritinol.

Prevenirea trombozelor intravasculare se face prin heparinizare și administrarea de dextran, corticoterapie. Pentru complicațiile neuropsihice se administrează acid glutamic 15—20 g/zi în perfuzie venoasă, apoi pe cale orală ; hemisuccinat de hidrocortizon, minimum 500 mg/24 ore în primele 2—3 zile, apoi pe cale orală prednison tablete, vitamine din grupul B și vitamina E.

Intoxicația acută cu benzină

Benzinele sunt amestecuri de hidrocarburi alifatice (C_5—C_8 + benzen în cantitate mică până la 28%) la care se adaugă substanțe oxidante, antidetonante, coloranți contra eroziunilor.

Toxicologie : vaporii de benzină se absorb pe cale respiratorie. Metanul și etanul au acțiune asfixiantă ; hidrocarburile până la pentan au acțiune depresivă asupra SNC ; hidrocarburile lichide (C_5—C_8) sunt anestezice generale, iritante ale mucoaselor și tegumentelor.

Simptomatologie : iritație oculară, anestezie și narcoză („beția de benzină"), delir, convulsii, colaps, comă. După narcoză pot apărea sechele manifestate prin cefalee, amețeli, polinevrite.

Tratamentul constă în oxigenoterapie, intubație și ventilație mecanică.

Intoxicații acute cu hidrocarburi halogenate alifatice

Intoxicația acută cu clorură de metil (monoclormetan)

Clorura de metil (CH_3Cl) este un gaz incolor, inodor, foarte volatil ; este solubil în apă, eter și acetonă. Este utilizat foarte mult în industria chimică ca refrigerent în aparatele frigorifice.

Toxicologie : pătrunde în organism pe cale respiratorie, se fixează pe țesuturi, având afinitate pentru grupările sulfhidrice ; eliminarea se face prin respirație și urină.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie. Formele severe se manifestă prin tulburări respiratorii, cianoză, febră, hipotensiune, convulsii epileptiforme, comă. Formele medii se manifestă prin iritație conjunctivală și respiratorie, tulburări psihice, diplopie, mioză. Foarte rar poate apare edemul pulmonar.

În formele ușoare se întâlnește o stare ebrioasă (incoordonarea mișcărilor, tulburări de mers), asociate cu semne discrete sau moderate de atingere hepato-renală.

Tratamentul în caz de intoxicație acută : se va scoate pacientul la aer și, dacă apar convulsii, se administrează sedative, dar nu din grupa cloralhidratului.

Intoxicația cu tetraclorură de carbon (CCl_4)

Tetraclorura de carbon se prezintă sub forma unui lichid incolor, insolubil în apă, foarte solubil în benzină și eter. Este un foarte bun solvent cu largă utilizare în industrie.

Toxicitate : pătrunde în organism prin tegumentele intacte și pe cale respiratorie. Eliminarea se face prin aerul expirat o perioadă destul de lungă (75 zile), prin urină și fecale.

Simptomatologia se manifestă prin tulburări digestive, grețuri, vărsături, crampe abdominale, diaree, tulburări neurologice ca starea confuzională, narcoză trecătoare, cefalee, dureri musculare. În formele grave apar leziuni renale, cu oligurie care evoluează în câteva zile spre anurie, albuminurie, cilindrurie masivă, hematurie, retenție azotată și hiperpotasemie. Leziunile hepatice însoțesc aproape întotdeauna leziunea renală și se manifestă prin icter și hepatomegalie. Probele hepatice pun în evidență creșterea bilirubinemiei, transaminazelor, aldolazei, iar în urină cresc urobilinogenul și urobilina. Evoluția leziunilor renale și hepatice se face de obicei spre vindecare completă.

Tratamentul : nu există un tratament specific etiologic (antidot). Se tratează sindromul de insuficiență renală și hepatică prin repaus la pat, hemodializă, reechilibrare hidroelectrolitică, vitamine (complex B_1, B_2, C, E, K) în perfuzie de ser glucozat, pentru a asigura aportul caloric. Când starea funcțională renală permite, se trece la un regim bogat în proteine, care sunt necesare regenerării celulei hepatice.

Intoxicația cu alcool etilic

Alcoolul etilic (etanol) este rapid absorbit prin mucoasa bucală, gastrică și intestinală. Alcoolemia este maximă după 20—30 minuet de la ingestia alcoolului pe nemâncate și la 1—2 ore când stomacul este plin cu alimente. Metabolizarea are loc în ficat : se elimină prin urină și respirație.

Simptomatologia este în strânsă dependență de gradul alcoolemiei, dar sunt și numeroase variații individuale. O alcoolemie de 1 g‰ rezultă din ingestia a aproximativ 1 g alcool pur/kg corp. Concentrația băuturilor (exprimate în volum % sau grade) : bere 3—6% ; vin 6—14% ; vodca ,lichior, rom — 40% ; whisky, gin 40—55%. Gradele se transformă în grame înmulțind cu 0,79.

Se disting trei faze în intoxicația etilică : 1. de excitație ; 2. de incoordonare și 3. comatoasă. Doza minimă letală de alcool este de 4—5 g/kg corp.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Faza de excitație* corespunde unei alcoolemii de 0,5—1,5 g‰. Intoxicatul este logoreic, euforic, expansiv, comportamentul este necontrolat, capacitatea intelectuală, fizică și reflexele diminuă, mersul este nesigur.

2. *Faza de incoordonare* (alcoolemie 1,5—3 g‰) se caracterizează prin dezorientare — confuzie mintală, vorbire incoerentă, scăderea sensibilității până la anestezie, diplopie, mers caracteristic „ebrios", cu pierderea echilibrului și căderi. Intoxicatul comite adesea acte reprobabile.

3. *Coma* (alcoolemie 3—4 ‰) este liniștită, cu abolirea reflexelor osteotendinoase și fotomotor, pupile normale sau midriatice, relaxarea sfincterelor, conjunctive injectate, facies vultuos sau palid-cianotic, tegumente reci, hipotermie. Respirația este caracteristică — halenă de alcool — cu excepția băuturilor fără miros de alcool, de exemplu vodca. Moartea este consecința tulburărilor respiratorii și cardiovasculare : asfixie prin obstrucția traheobronșică, deprimarea centrilor respiratori, colaps, edem pulmonar acut.

Forme clinice : excitomotorie („manie furioasă"), convulsivă, halucinatorie, delirantă.

Diagnostic. Halena alcoolică, starea ebrioasă, coma cu hipotonie musculară și abolirea reflexelor, pupile normale sau midriatice, tegumente reci, permit obișnuit fără dificultate stabilirea diagnosticului. Dacă diagnosticul este incert, dozarea alcoolemiei este decisivă.

În fiecare caz se impune examenul complet al bolnavului pentru a evidenția fie frecvența asociere cu alt toxic, fie o boală organică (hepatică, renală etc.) sau traumatisme craniocerebrale, toracice, abdominale (rupturi de organe și hemoragie internă), fracturi.

Tratament

1. Nu există antidot specific.

2. Prevenirea absorbției în continuare a alcoolului :

— provocare de vărsături și/sau spălătură gastrică cu apă simplă, bicarbonat de Na 5‰, suspensie de cărbune, în primele două ore de la ingestia alcoolului. În comă este contraindicată provocarea de vărsături și spălătura gastrică (risc de asfixie prin aspirație traheobronșică). Spălătura gastrică este indicată în intoxicațiile foarte grave, după o prealabilă intubație orotraheală.

3. Eliminarea toxicului absorbit : diureză osmotică, în cazurile grave hemodializă.

4. Tratament simptomatic. :

— tratamentul insuficienței respiratorii și a colapsului ;

— corectarea tulburărilor hidroelectrolitice și acidobazice, corectarea hipoglicemiei ;

— tratamentul agitației psihomotrii cu diazepam 10 mg i.v. sau im.

Sunt contraindicate opiaceele, barbituricele cu acțiune de lungă durată, fenotiazinele ; administrarea analepticelor în scopul scurtării duratei comei este ineficientă și nocivă.

Se discută eficiența administrării vitaminelor din grupul B (B_6,B_1).

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicația cu alcool metilic

Alcoolul metilic (metanol, spirt de lmen, carbinol), larg utilizat în industrie, determină intoxicații deosebit de grave. Intoxicația se produce cel mai adesea accidental (confundarea metanolului cu alcoolul etilic) și mai rar prin inhalație (în industrie) sau voluntar.

Alcoolul metilic este metabolizat în aldehidă formică și acid formic de alcool-dehidrogenaza hepatică, aceeași enzimă care metabolizează și alcoolul etilic. Gravitatea intoxicației constă în acidoza severă determinată de acidul formic și în leziunile, inițial inflamatorii, ulterior degenerative retiniene, care duc la cecitate.

Tabloul clinic. După o perioadă de latență, de 40 minute până la mai multe ore după ingestia toxicului, apare starea ebrioasă, cefalee persistentă, grețuri, vărsături, dureri abdominale violente, delir, convulsii și comă cu hipotonie musculară, areflexie. Pupilele sunt midriatice, globii oculari dureroși, la examenul de fund de ochi se constată edem retinian. În formele grave coma este profundă, dominată de insuficiență respiratorie și colaps. Dacă bolnavul supraviețuiește apare scăderea acuității vizuale, până la cecitate : examenul de fund de ochi indică atrofie optică.

Biologic : acidoză severă, bicarbonatul de Na scăzut sub 10 mEq/1, oligo/anurie cu retenție azotată.

Tratament :

1. Evacuarea alcoolului metilic din tubul digestiv (provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin).
2. Administrarea antidotului — alcoolul etilic, care are acțiune competitivă la nivelul alcooldehirogenazei hepatice, blocând formarea aldehidei formice și acidului formic. Pentru a fi eficace alcoolul etilic se administrează în doză totală de 100 g per os sau pe sondă gastrică amestecat cu 50% apă, sau în perfuzie i.v. în concentrație de 10% în soluție de glucoză izotonă, 2ml/minut.
3. Tratament simptomatic :
   — combaterea acidozei cu bicarbonat de Na 1,4% sau THAM ;
   — tratamentul tulburărilor respiratorii și cardiovasculare ;
   — tratament ocular de specialitate ;
   — tratamentul edemului cerebral cu furosemid și soluții hipertonice de glucoză.

În formele ușoare și medii se recomandă diureza forțată ; în formele severe este indicată hemodializa.

Intoxicațiile cu ciuperci

Se cunosc cca 50 specii de ciuperci toxice care pot determina intoxicații grave, deseori mortale. Toxicele provoacă tulburări gastrointestinale comune tuturor intoxicațiilor cu ciuperci (dureri abdominale, vărsături, diaree) și sindroame caracteristice fiecărei specii. Se deosebesc sindroamele : 1. holeriform tardiv ; 2. holeriform precoce, 3. hemolitic, 4. colinergic și 5. atropinic.

1. *Sindromul holeriform tardiv (faloidian)* este consecința ingestiei ciupercilor din specia Amanita phalloides în 80% din cazuri și de Amanita printaniera, Amanita virosa, galerina, veninata și altele. După in-

Scanned with OKEN Scanner

gestie urmează o perioadă de latență de 6—20 ore, apoi apar : — *simptome digestive* (grețuri, vărsături incoercibile, diaree, dureri abdominale violente, deshidratare severă, insuficiență hepatică acută prin atrofie galbenă hepatică), — *simptome renale* (oligo/anurie), consecința colapsului și tulburărilor hidroelectrolitice, — *simptome nervoase* : confuzie mintală, convulsii, comă ; — *biochimic* : hipoglicemie.

Evoluția afecțiunii este în funcție de leziunea hepatică. Intoxicația este foarte severă, cu mortalitate de peste 50%.

2. *Sindromul holeriform precoce* (entolomian) : ciuperci din specia Entoloma. O perioadă scurtă de latență (2—6 ore), este urmată de tulburările gastrointestinale. Prognosticul este bun, dacă tratamentul se instituie precoce.

3. *Sindromul hemolitic (helvelian sau giromitrian)* : speciile Helvella și Gyromitra. Latența este de 10—25 ore. Sindromul gastrointestinal este urmat de hemoliză intravasculară, colaps, oligo/anurie. Letalitate : 10—15%.

4. *Sindromul colinergic* (sudoral sau muscaridian) : speciile Clitocybes și Inocybes.

Tabloul clinic constă din tulburările gastrointestinale comune și sindrom colinergic : transpirații profuze, mioză, sialoree, raluri bronșice, tremurături generalizate, bradicardie, hipotensiune arterială.

5. *Sindromul atropinic (panterian)* : Amanita pantherina, Amanita muscaria. Sindromul inițial gastrointestinal este urmat de manifestări atropinice caracteristice : midriază, tahicardie, uscăciunea mucoaselor și tegumentelor, agitație psihomotorie, convulsii și comă.

Diagnostic. Anamneza este foarte importantă : simptomele apar după ingestie de ciuperci, la majoritatea sau la toți comesenii. Sindromul gastrointestinal se intrică cu sindroame caracteristice fiecărei specii de ciuperci.

Tratament :

1. Nu există antidot specific.

2. Evacuarea ciupercilor prin provocare de vărsături urmată de spălătură gastrică și administrarea de purgativ este eficace dacă se aplică imediat după ingestie. Dacă au apărut vărsăturile incoercibile și diareea, aceste manevre sunt inutile. În formele severe este indicată hemodializa sau plasmafereza, dar înainte de a apare leziunile hepatice.

3. Tratamentul simptomatic :

a) comun tuturor intoxicațiilor : calmarea durerilor abdominale, reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică, tratamentul colapsului, tratamentul insuficienței hepatice, identic cu al hepatitei acute grave, indiferent de etiologie ;

b) tratament specific :

— sindromul colinergic : atropină 0,5 mg — —1 mg i.v. sau s.c. repetat la 3—4 ore, până la dispariția sindromului, obișnuit 10—12 ore ;

— sindromul atropinic : tranchilizante — diazepam 10 mg i.v. sau i.m. pentru tratamentul agitației psihomotorii ; atropina este contraindicată ;

— sindromul hemolitic : în cazurie grave, în special la copii, este indicată exsangvinotransfuzia. În cazurile ușoare și medii, tratament simptomatic.

Scanned with OKEN Scanner

1..: puisque l'homme est le plus indivisible des êtres vivants, quiconque n'étudie point en lui l'âme et le corps simultanément, ne peut s'en former que des notions fausses ou superficielles. Jusqu'ici les médecins, ne soignant que l'animal en l'homme, n'ont été que des vétérinaires."

Auguste Comte : Catéchisme positiviste

CAPITOLUL 12

TULBURĂRI NEVROTICE ÎN CLINICA MEDICALĂ

Constantin I. Negoiță

Sommer a denumit prin „psihogen" toate tulburările somatice (viscerale), produse pe cale psihică. Prin urmare, tulburările psihogene rezultă dintr-o reacție anormală a individului față de întâmplările vieții, de greutățile și conflictele întâmpinate, ele sunt legate de trăirile individului, de profilul său psihologic și plasticitatea sa.

Deci, în afara bolilor organice (cu substrat lezional), medicul se întâlnește în practica sa și cu bolnavi la care examenul clinic și datele paraclinice (investigațiile de laborator) nu relevă nici o cauză pentru acuzele lor subiective. În aceste situații, tulburările viscerale nu sunt decât manifestări fiziologice ale stărilor afective, în special ale emoțiilor (dar și sentimentelor sau pasiunilor).

De fapt, cu privire la relația dintre factorul psihic și suferința organică, viscerală, sunt de observat mai multe situații :

— bolile organice (lezionale), în special cele de lungă durată, cronice, pot avea repercusiuni psihice, modificând personalitatea și comportamentul bolnavului, în grad variabil ; nu există o strictă relație între gravitatea unei boli organice și reacțiile sale psihice (de exemplu sobrietatea cu care un bolnav de angină pectorală sau un canceros își descriu suferințele lor), o importanță având în acest sens, pe lângă personalitatea psihologică a cazului respectiv și modul în care pacientul își reprezintă boala sa ;

— bolnavi cu variate acuze subiective, etichetați drept „funcționali" (termen inadecvat), dar fără leziuni organice decelabile ; acești bolnavi, care-și descriu simptomele — adesea numeroase — cu lux de amănunte, manifestând teamă și neliniște față de suferința lor, suferă de fapt de tulburări nevrotice (psihosomatice) ; lotul acestor bolnavi nu poate fi neglijat și de aceea medicul trebuie să cunoască metoda de a-i recunoaște și trata corespunzător ;

— reacții psihice, nevrotice, în evoluția bolilor, cauzate de medicamentele administrate, de efectele lor secundare (de ex. influențarea psihicului bolnavului prin reserpină sau derivați de cortizon), sau unele toxice uzuale : alcool, tutun, cafea.

Scanned with OKEN Scanner

Rândurile care urmează sunt dedicate numai acelor bolnavi cu tulburări nevrotice.

Istorie

Însuși Hipocrat (460—375 î.e.n.) vedea în creier „interpretul conștiinței", iar remarcile sale asupra problemelor psihologice ale bolnavilor, consemnate în enciclopedia sa, își păstrează încă actualitatea (după 23 de secole) și în zilele noastre. Galenus a fost printre primii care a atribuit lui „spiritus animalis", format în creier, proprietatea de a transforma în organe bolnave, pe cale nervoasă; el spunea: „corpul tinde a fi afectat prin stări mintale". Platon considerând stările psihologice ca reflexe ale manifestărilor somatice, rânduiește sufletul „rațional" — sediul rațiunii — în cap, în timpul ce sufletul „irațional" — sediul energiei, curajului dar și al dorințelor — în restul corpului.

Ulterior, problema relației suflet (psiche) și organism (coma) a constituit obiect a foarte numeroase studii, pe diferite planuri, conturându-se în medicină drept un capitol important al patologiei, în special în domeniul bolilor interne, marii clinicieni interniști fiind și buni psihologi.

Terminologie-definiție

În decursul timpului s-au folosit, pentru acest tip de tulburări „funcționale", diferiți termeni, uneori cu înțelesuri nuanțate, ceea ce ne determină o discuție a lor.

Denumirea de „nevroză" a fost introdusă de medicul scoțian William Cullen, în 1777, într-un tratat de medicină internă (First lines of the practice of Physics). Partea a doua a acestei lucrări, intitulată „Neurosis or nervous disease" tratează nu numai despre bolile mintale, psihice („vezanii"), ci și despre dispepsie, palpitații, colici abdominale, histerie și hipocondrie (nevroze). După P. Popescu Neveanu primul care a utilizat termenul de nevroză ar fi fost însă Vieussens (începutul sec. XVIII).

În secolul XIX, prin nevroză se înțelegeau o serie de afecțiuni caracterizate astfel:

— se recunoaște un sediu organic (de unde termeni de „nevroză cardiacă", „nevroză de stomac" etc.) sau doar se postulează unul (uterul) histeriei și hipocondriei;

— sunt afecțiuni funcționale, adică „fără inflamație nici leziuni de structură" ale organului interesat;

— sunt socotite boli ale sistemului nervos.

Noțiunea de nevroză a suferit interpretări diferite, cuprinzând boli ale sistemului nervos (epilepsie, coree, boala Parkinson ș.a.) și boli mintale (psihoze, fobii, deliruri).

Medicul american George Bard (1839—1883) a descris sub termenul de „neurastenie" (1869) — slăbiciune nervoasă — un tablou clinic centrat pe „oboseală fizică de origine nervoasă", caracterizat prin simptome diferite (corespunde nevrozei „de angoasă" — S. Freud — manifestă prin: oboseală fizică, cefalee, dispepsie, constipație, parestezii spinale, slăbirea activității sexuale).

Psihologul și psihiatrul francez Pierre Janet (1854—1947), promotor al psihologiei experimentale, în studiile sale asupra nevrozelor, a adus contribuții cu privire la două forme de nevroze: isteria și psihastenia.

Scanned with OKEN Scanner

Pornind de la teoriile psiho-fiziologice de manifestare a emoțiilor, în care alături de zonele corticale (frontală, temporală), hipotalamus, substanța reticulată (Penfield), un rol important revine sistemului vegetativ vago-simpatic, un accent deosebit s-a pus pe starea funcțională a sa, în geneza manifestărilor clinice vegetative. Astfel Wickmann (1934) a separat dintre „stigmatizații vegetativi" (v. Bergmann) un grup particular caracterizat pe de o parte prin cefalee, amețeli, tulburări de motilitate și secreție a tractului gastrointestinal, pe de altă parte prin hiperhidrosis, dermografism și urticarie, puls variabil, tremurături ale extremităților și excitabilitate musculară mărită. Acestui tablou clinic Wickmann i-a dat denumirea de „distonie neurovegetativă", denumire care s-a bucurat de oarecare utilizare. În aceeași direcție se înscrie dihotomia clinică proferată de Eppinger și Hess : simpaticotonie și vagotonie (completată cu ergotropie și trofotropie). Hațieganu I. vorbea de „o nevroză generală, cu predominanța tulburărilor vegetative", având 5 faze evolutive. Mai recent (1958), W. Thiele propune termenul de „sindrom psihovegetativ" considerând substratul comun (creierul) pentru cele două funcții : psihică și vegetativă ; tulburările psihice nu pot fi separate de cele vegetative, ele apărând simultan și nefiind decât două moduri de exprimare diferite ale aceluiași proces. De fapt, tulburările vegetative sunt verigi funcționale în cadrul tulburărilor generale ale activității sistemului nervos superior din nevroze.

O contribuție deosebită aduce la studiul nevrozelor I. P. Pavlov (1849—1936), care pune accentul pe dereglarea activității sistemului nervos superior, a dinamicii corticale, determinând o tulburare a întregului organism. Factorii care determină tulburarea dinamicii corticale provin din mediul extern individului, constând fie în excitanți intensi, neobișnuiți, fie excitanți moderați, însă de lungă durată ; de asemenea, o dereglare a celor două procese fundamentale : excitația și inhibiția. În această lumină, nevroza apare ca o dereglare a unității individ-mediu, în sensul unei tulburări a întregului organism (nu nevroză de organ). I. P. Pavlov deosebea 3 forme : nevroza astenică, isteria și psihastenia. Nevroticul este conștient de tulburările sale, păstrează contactul cu realitatea (uneori incomplet), spre deosebire de psihotic, care pierde contactul cu realitatea, este incapabil a distinge ce este real de ireal, are întreaga sa personalitate modificată.

S. Freud (1850—1939), întemeietorul psihanalizei, vorbește de : 1) nevroze actuale, în care simptomele ar fi somatice, iar nu simbolice și în care include : nevroza de „angoasă", neurastenia și hipocondria ; 2) psihonevroze, în care simptomele ar fi expresia unor conflicte psihice (uneori din copilărie) și care cuprinde : isteria, fobia, obsesia și unele psihoze. Departe de a accepta absolutizarea etiologiei sexualiste a nevrozelor, contribuția lui S. Freud în determinismul comportamentului uman (deci și în nevroze) nu poate fi eludată.

Încheind aceste aspecte semantice, în înțelegerea actuală, larg acceptată, nevroza este „o boală manifestată prin variate și îndelungate tulburări psihice — de care bolnavul este conștient — și prin suferințe somatice, care nu se datoresc unor leziuni organice, ci tulburării dina-

Scanned with OKEN Scanner

micii normale a proceselor nervoase superioare". Reţinem deci următoarele caracteristici ale nevrozei (P. Popescu Neveanu) :

1. lipsa oricărui substrat anatomopatologic ;

2. determinarea psihogenă a tulburărilor (atât generale cât şi organice) ;

3. exprimarea clinică printr-un complex de tulburări somatice polimorfe ;

4. participarea conştientă, auto-analitică şi critică a individului, la suferinţa sa.

Mecanisme etiopatogenetice

Rolul emoţiilor atât acute, violente, dar trecătoare (ură, mânie, groază, bucurie intensă ş.a.) cât şi cronice(responsabilităţi profesionale deosebite, ritmul vieţii moderne, explozia informaţională ş.a.) în geneza nevrozelor este recunoscut. Termenul anglosaxon „stress" (greu de tradus) a fost comparat sugestiv cu rezistenţa materialelor (de ex. în construcţii) unde semnifică sarcina, apăsarea, care exercită o deformaţie, o tensiune, asupra materialului respectiv. La fel „stress-ul" psihic (H. Selye defineşte stress-ul ca „un răspuns nespecific pe care-l face organismul la orice solicitare") constă într-o apăsare, constrângere din mediu şi care declanşează o „tensiune nervoasă".

Faţă de întâmplările (evenimentele) vieţii, în cazul nevrozelor, subiecţii au o reacţie anormală, fie cantitativ, fie calitativ (G. Clausen) ; reacţiile anormale cantitativ constau într-un răspuns disproporţionat faţă de intensitatea excitantului (exagerat sau insuficient) ; acest răspuns depinde mult de ceea ce se numeşte „rezonanţă psihică" (profilul psihologic) a pacientului sau, după Goldscheider, „tabloul autoplastic al bolii" ; reacţiile anormale calitativ corespund mai bine noţiunii de nevroză în sens strict şi se datoresc prelucrării unor tulburări calitativ anormale, din domeniul psihic, existenţial. Aici ar fi vorba de ciocnirea conflictelor (ciocnirea, la acelaşi individ, a două pulsuri), conflicte care pot fi manifeste sau latente (în subconştient). În raport cu teoria motivaţiei (individul urmăreşte atingerea unui anumit scop), organismul caută a-şi satisface pulsiunile (pornirile), iar mecanismul rezolvării conflictelor este variat. În concepţia psihanalitică, simptomele nevrozei apar ca expresia simbolică a unor conflicte psihice (uneori încă din copilărie), rezultat al absenţei descărcării unor impulsuri (Trieb, pulsion).

Printre teoriile care caută să explice etiopatogeneza nevrozelor, două merită a fi menţionate :

— teoria fiziologică, conturată sub *concepţia cortico-viscerală* dezvoltată sub impulsul fiziologului rus I. P. Pavlov, de către Bîkov şi Kurţin ;

— *concepţia psihosomatică* dezvoltată de Alexander, Balint ş.a. sub influenţa ideilor psihiatrului austriac S. Freud, întemeietorul metodei psihanalizei.

În urma dialogului purtat la simpozionul internaţional din Berlin-Est (1964), între reprezentanţii celor două concepţii, canadianul E. D. Wittkover, rezumă astfel diferenţele care ar fi între ele (tabel 12.1).

Scanned with OKEN Scanner

Medicina psiho-somatică	*Concepția cortico-viscerală*
— ascultă bolnavul (anamneză biografică)	— observă bolnavul și reacțiile sale biologice
— este predominant clinică	— este predominant experimentală
— analizează conflictele afective, motivările interioare	— analizează fenomenele obiective și obiectivabile
— studiază procesele psihologice	— studiază procesele neurofiziologice
— răspunde la întrebarea : pentru ce ?	— răspunde la întrebarea : cum ?

Tabel 12.1

Pavlov a reușit să obțină la animal, în anumite situații de condiționare, o nevroză experimentală datorată perturbărilor afective.

În cardiopatia ischemică, Ischlondsky a dezvoltat ipoteza cerebrofiziologică, fondată pe existența unor disritmii fiziologice ce perturbă dinamica cerebrală. Cele două procese fundamentale — excitația și inhibiția —, scăpate de sub controlul scoarței cerebrale, a inducției cerebrale, se ciocnesc și prin aceasta rezultă procesul patologic.

Kurțin (1965), într-un articol critic asupra concepției psihanalitice în medicină și fiziologie, arată că Freud a edificat o teorie dinamică a vieții psihice, studiind raporturile dintre emoții și instincte, atrăgând atenția asupra inconștientului și structurilor subcorticale, insistând asupra conflictelor emoționale. El îl citează pe Pavlov însuși, care într-una din faimoasele discuții clinice de miercuri se exprima — în 1934 — că „gândirea psihanalitică este uimitoare și ea nu poate să nu atragă atenția".

Pe de altă parte, printre adepții concepției psihosomatice se remarcă o tendință spre o „medicină psihofiziologică". Morton Reiser (un fost redactor șef al revistei „Psychosomatic medicine") scria că „noi trebuie să restabilim legătura între corp și comportament, cu ajutorul unui organ intermediar, creierul". Este vorba deci a privi organismul omenesc într-un concept holistic, integralist, aruncând — după însăși expresia lui Bîkov din prefața cărții sale „Scoarța cerebrală și organele interne" — „o punte între cele două lumi : lumea psihică și lumea somatică".

Domeniul psihosomaticii, conform definiției, „cuprinde studiul repercusiunilor somatice a fenomenelor afective și a repercusiunilor psihologice ale tulburărilor somatice, paralel cu cercetarea unei posibile personalități psihosomatice originale". K. Jaspers a subliniat „rolul permisiv sau structurant în apariția și desfășurarea nevrozei" jucat de personalitatea individului (P. Popescu-Neveanu). Problema rămâne deschisă : cum se transformă procesele psihice, complexe, în procese fiziologice, somatice ?

Putem conchide că cele două concepții — corticovisceralâ și psihosomatică — nu sunt exclusiviste, ci convergente, în intenția lor de a explica comportamentul uman în stare normală și patologică, într-un spirit unicist (nicicum dualist), așa cum se exprima Montaigne „ce n'est pas un âme, ce n'est pas un corps, c'est un homme".

Importanța medico-socială rezultă dacă avem în vedere următoarele :

— în practica zilnică de spital şi, mai ales, de ambulator (policlinici, dispensare), un procent de 30—40% din bolnavii cu afecţiuni medicale (interne) prezintă simptome nevrotice („funcţionale"), exprimate cel mai adesea prin tulburări organice (somatice) : cardiovasculare, respiratorii, digestive ;

— tulburările nevrotice apar la persoane adulte între 20—40 (50) ani, tocmai atunci când individul este la capacitatea sa maximă de muncă şi creaţie ;

— ignorarea mecanismelor psihogenetice în tabloul clinic al bolnavului respectiv, antrenează examene de laborator numeroase şi greşeli terapeutice regretabile ; modul de abordare al diagnosticului şi tratamentului acestor pacienţi diferă total de cel al bolnavilor organici ;

— înmulţirea nejustificată a analizelor şi procedeelor terapeutice nu face decât să întărească credinţa bolnavilor într-o boală organică, amplificând prin aceasta tendinţa la cronicizare şi scăzând şansele de vindecare ;

— aspect economic : inserţia unui psiholog medical în clinicile (secţiile) medicale ale marilor spitale generale (ca şi cultura internistului în problema tulburărilor nevrotice) ar reduce durata de spitalizare a unor astfel de bolnavi, ar diminua numărul examenelor de laborator şi consumul inutil de medicamente ;

— dacă prognosticul vital (cu privire la longevitate) nu pare influenţat, aceste tulburări nevrotice (psihosomatice), întunecă mult prognosticul funcţional şi social (Lauda E. afirma : nevroza este o boală la fel de gravă ca şi cancerul !), scoţând pe individ din colectivitate, familie, profesie, societate (lăsând la o parte calitatea vieţii nevroticului).

Tablou clinic

Cum recunoaştem că la originea simptomelor bolnavului se află o cauză psihică, că este vorba de o tulburare nevrotică ? În alt mod exprimat : avem de a face cu o boală organică sau o tulburare nevrotică ? (spre a şti ce modalităţi terapeutice să aplicăm cazului respectiv). Acestea sunt întrebări care confruntă pe medicul practician, internist sau generalist, zi de zi.

„Cheia" răspunsului la aceste întrebări o oferă dialogul cu bolnavul, dar un dialog de un tip special : amănunţit, condus cu răbdare şi dibăcie, dovedind comprehensiune din partea medicului pentru suferinţa nevroticului, deci nu bazat pe un chestionar standard, în spiritul unui examinator (medicul) şi un examinat (bolnavul), ci o discuţie între doi oameni. Bolnavului trebuie să i se dea posibilitatea de a-şi expune suferinţa sa (chiar dacă aceasta răpeşte timp), căci din însuşi modul în care nevroticul îşi „descrie diferitele senzaţii pe care le are, cu expresii variate, cu un lux de detalii, uneori cu fantezie poetică şi gesturi largi, căutând să convingă pe medic de gravitatea bolii sale (Enescu I., Pollingher B., Negoiţă C. I., 1956), medicul poată să tragă concluzii valabile asupra diagnosticului. Nu poate fi vorba deci de grabă din partea medicului, aşa cum, din păcate, o arată faptele. Cercetările lui Erdmann şi col. (1974), efectuate într-o clinică universitară, au arătat că timpul acordat (în decursul unei zile) unei discuţii directe între medic şi bolnav s-a redus la 4,4 minute pentru

Scanned with OKEN Scanner

un bolnav şi pe zi. Aici intră : discuţiile la internare, la vizită şi la externare. Prin urmare, o primă condiţie este disponibilitatea medicului faţă de pacientul său, medicul netrebuind să subestimeze tulburările nevrotice, funcţionale, căci pe bolnav îl interesează în primul rând ceea se simte el, nu ce constată medicul.

Anamneza, cu caracter biografic, începând încă din copilărie (atitudinea părinţilor faţă de pacient, precum şi relaţiile dintre părinţi) va trebui să dezvăluie eventualele conflicte (pe parcursul dezvoltării) generatoare de tulburări nevrotice (tabelul 12.2). Procedând cu tact, medicul se vede uneori obligat a pătrunde în intimitatea vieţii bolnavului, spre a dezvălui conflicte interioare, ignorate de bolnavul însuşi.

Tabel 12.2

Clasificarea stărilor conflictuale

Conflicte familiare-conjugale :
- — prima copilărie
- — dezvoltarea ulterioară
- — relaţiile dintre părinţi
- — decese în familie
- — patomimie (Dieulafoy)

Conflicte profesionale :
- — activitate profesională excesivă
- — lipsa relaxării, somn insuficient
- — responsabilităţi mari profesionale (Managerkrankheit)
- — veleităţi peste posibilităţi
- — insuccese în muncă
- — termeni de execuţie nerealizaţi

Conflicte sociale :
- — probleme de locuinţă
- — probleme materiale
- — tensiunea vieţii moderne
- — privaţia de libertate
- — dezrădăcinarea
- — măsuri coercitive
- — accidente, catastrofe

Conflicte (motivări) interioare :
- — tulburări sexuale
- — tendinţe obsesive, depresive
- — interiorizare
- — „fixare psihogenă"
- — „rezonanţă psihică"

Tabloul clinic — de mare polimorfism — deosebeşte :

— s i m p t o m e g e n e r a l e (ale nevrozei astenice) şi

— s i m p t o m e s o m a t i c e, în raport cu proiecţia tulburărilor subiective, pe organe/aparate.

1. *simptomele nevrotice generale* constau într-o „triadă" alcătuită din :

— *astenie fizică şi psihică,* descrisă de pacient drept slăbiciune, sfârşeală, incapacitate de concentrare, lipsă de interes şi energie, ceea ce reduce capacitatea de muncă în profesie (insatisfacţia în muncă agravează tulburările ca un cerc vicios) ;

Scanned with OKEN Scanner

— *cefalee* difuză sau cu diferite localizări, de durată, gravativă, accentuată la eforturi intelectuale ;

— *tulburări ale somnului :* insomnie cel mai ades (spre dimineața), adormire dificilă, somn superficial, neodihnitor (dimineața se scoală obosit).

La această triadă se adaugă (Adams R. D.) 3 simptome principale, reprezentând modificări ale afectivității :

— *nervozitate,* manifestată prin neliniște, iritabilitate și hiperexcitabilitate (răspuns exagerat la mici contrarietăți) ;

— *anxietate,* exprimată sub forma senzației de aprehensiune, frică, mergând uneori până la panică ;

— *depresiune* (frecvent mascată, ascunsă), îmbrăcând aspect de descurajare, tristețe, mâhnire, uneori disperare și sentiment de vinovăție.

Tot în cadrul simptomelor generale se integrează și un alt grup de tulburări supărătoare :

— tulburări senzoriale :

- de vedere — dureri ale globilor oculari, scăderea acuității vizuale ;
- de auz — țiuituri și pocnituri în urechi ;
- de miros — cacosmie, alterarea mirosului.

— tulburări de echilibru : vertij, ameteli, „gambe tăiate" ;

— tulburări sexuale : scăderea libidoului, impotență, frigiditate ;

— tremurături la degete, hiperreflectivitate osteotendinoasă, hipertonie ușoară a musculaturii scheletice.

2. *Simptomele viscerale, somatice* se asociază cu cenestopatii sau tulburări vegetative, localizate pe diverse organe, în special fiind vorba de :

— simptome *cardiovasculare :* tahicardie în genere ;„nevroză tahicardică") ; senzații neplăcute în regiunea inimii (la vârf de obicei), apărând seara, acasă (nelegate de efort fizic), sub formă de înțepături, săgetături, arsuri ; labilitatea pulsului, extrasistole ;

— simptome *respiratorii :* disconfort respirator (dispnee „sine materia"), cu necesitatea unor inspiruri adânci din când în când (oftaturi) ;

— simptome *digestive :* „nod în gât" — constricție esofagiană (sau laringiană) ; dureri abdominale difuze sau localizate (hipocondru drept, epigastru mai des) ; balonări abdominale etc.

Tulburările somatice de mai sus nu trebuie interpretate ca „nevroză de organ" (nevroză cardiacă, nevroză respiratorie, colonevroză, nevroză gastrică) dând impresia că „este vorba de o entitate nozologică deosebită, când de fapt nu este vorba decât de o nevroză astenică cu tulburări mai importante din partea inimii, aparatului respirator, colonului, stomacului. De aceea, interpretând tulburările funcționale somatice ca un grup de manifestări ale nevrozei astenice, denumirea cea mai potrivită o socotim a fi aceea de nevroză cu predominanța tulburărilor cardiace, respiratorii sau digestve. Un atare mod de a privi tulburările funcționale, proiectate pe diferite organe, explică mai bine patogenia lor, permite stabilirea unui diagnostic mai exact și, prin urmare, instituirea unui tratament rațional, eficace" (Enescu I., Pollingher B., Negoiță C. I., 1956).

Scanned with OKEN Scanner

De ce bolnavii nevrotici localizează simptomele lor somatice pe diverse organe, este însă greu de explicat: tulburări morfofuncționale fine ale organului respectiv, imperceptibile cu mijloacele actuale? reflexe condiționate patologice? coincidența traumei psihice cu tulburările subiective organice? Oricum, nu trebuie uitat că organele pot fi privite ca „funcții întârziate" (Benninghoff) și că tulburările nevrotice „funcționale" se „organizează și organicizează".

Examenul fizic — de la sine înțeles — va fi foarte sărac sau nul, „lungimea anamnezei fiind în raport invers cu constatările obiective" (Enescu, Pollingher, Negoiță), scopul său fiind de a elimina o boală organică. Medicul va examina atent și complet bolnavul (în aceasta constând însăși rațiunea consultului medical), chiar în fața unei nevroze bine conturate de la început). El va limita numărul analizelor de laborator la strictul necesar, pentru a evita nevroza erorilor de tehnică (cât și „riscul diagnostic" — Sournia; Păunescu-Podeanu).

În concluzie, afirmarea diagnosticului de nevroză (cu diferitele localizări somatice), se sprijină pe următoarele *criterii*:

1. lipsa vreunei afecțiuni organice (lezionale) — deci per exclusionem;

2. prezența simptomelor generale de nevroză (astenie fizică și psihică, cefalee, tulburări ale somnului) asociate tulburărilor afectivității (în grad variabil): neliniște, anxietate și depresiune;

3. evidențierea unor eventuale stări conflictuale, generatoare ale nevrozei;

4. conturarea unui profil psihologic (constituțional), predispus unui astfel de gen de tulburări.

Nu este un diagnostic facil, el cerând o matură chibzuință.

Spre a ilustra importanța profilului psihic, ne vom referi acum la un singur exemplu: „personalitatea coronariană" (Miles; Dunbar; Arlow), o problemă îndelung cercetată în literatura de specialitate. „Personalitatea coronariană" este modelată pe baza structurii interioare a subiectului, de viața în copilărie și perioada dezvoltării personalității, de influențe legate de mediu (familie, profesie, societate), determinând o anumită atitudine față de evenimentele vieții.

Dintre numeroasele opinii aș dori să menționez doar pe cea a lui Rosenman și Friedman, care definesc pentru coronarieni o constituție psihologică particulară: persoane foarte active, cu excesivă tendință de realizare, ambițioase, competitive, cu un profund sentiment de grabă, apreciate ca agresive. Este așa-zisul tip comportamental A (Wolf i-a adăugat atributul „tip Sisif"), care reprezintă (la bărbați) un mare risc de a avea o cardiopatie ischemică (independent de alți factori de risc tradițional). De fapt, regăsim aici aceleași trăsături psihice cu care W. Osler contura, încă dn 1897, personalitatea coronarianului.

De remarcat tendința mare de cronicizare a nevrozei (Cremerius și Hochapfel), precum și evoluția sa ciclică, cu agravări în momentele critice ale vieții („furtuni") — deces al unei persoane iubite, insuccese profesionale, menopauză etc.

În afara nevrozei astenice (cea mai obișnuită) există și alte forme, grupate de P. Reich și M. J. Kelly, în 8 tipuri (tabel 12.3).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 12.3

Tipurile de nevroză, în raport cu mecanismul lor principal şi caracteristicile lor majore

Tipul nevrozei	Caracteristici
1. *Nevroza anxioasă*	Neliniște episodică, în atacuri sau valuri ; acuze somatice cu palpitații, parestezii, slăbiciune, ameţeli ; pesimism şi iritabilitate.
2. *Nevroza isterică*	
a) tipul de conversie	Simptome cuprinzând muşchii voluntari şi sistemul senzorial, ca de ex. paralizii paradoxale. contracturi, deficite senzoriale şi dureri ; atitudine de indiferenţă.
b) tipul de disociaţie	Alterarea conştiinţei şi simţului identităţii, cu stări de fugă, amnezii, somnambulism ; anxietatea nu apare evidentă.
3. *Nevroza fobică*	Teamă irațional de intensă faţă de obiecte şi situaţii ; crize de anxietate cu simptome fizice corespunzătoare.
4. *Nevroza obsesiv-compulsivă*	Gânduri persistente sau nejustificate, adesea dureroase, triste în conţinut ; frecvent acte minore incontrolabile cu scopul de a ispăşi, a ocoli răul ; depresiunea şi sentimentul vinovăţiei sunt predominante ; pot apărea preocupări de boală.
5. *Nevroza depresivă*	Autocritică excesivă episodică, autoapreciere rea, lipsă de vitalitate, adesea însoţită de acuze somatice.
6. *Nevroza astenică (neurastenia)*	Astenie, fatigabilitate. epuizare, cu autoapreciere rea, dar autocriticism scăzut.
7. *Nevroza de depersonalizare*	Senzaţie de imaginar şi înstrăinare cu privire la eul propriu, propriul corp sau anturajul său ; uneori panică.
8. *Nevroza hipocondrică*	Preocupări morbide cu privire la procesele organice şi boli, însoţite de numeroase acuze somatice ; pot apărea anxietate şi agitaţie ; depresiunea este obişnuită.

după P. Reich şi M. J. Kelly, 1980

Combinarea unora din aceste tipuri poartă denumirea de „nevroze mixte". Există şi o „nevroză iatrogenă" (Frankl), indusă de medic.

Diagnosticul diferenţial — în afara excluderii oricărei leziuni organice — va trebui să aibă în vedere afecţiuni cu simptome asemănătoare, printre care enumerăm : hepatita cronică, hipotensiunea arterială cronică, sindromul hiperkinetic betaadrenergic, stările de surmenaj intelectual, intoxicaţia etilică (la debut), abuzul de droguri, tulburări endocrine (hipertiroidism sau hipotiroidism, insuficienţa corticosuprarenală cronică), cervicartroza, insuficienţa circulatorie cerebrală la vârstnici. De asemenea, simularea (în vederea obţinerii unui

Scanned with OKEN Scanner

obiectiv precis) și, în special, psihozele, în care personalitatea individului este grav alterată, raporturile sale cu sine însuși și lumea înconjurătoare anormale, bolnavul — spre deosebire de nevrotic — neavând conștiința bolii sale.

Tratament

Se bazează în primul rând pe atitudinea medicului (prestigiul său) și puterea cuvântului său („psichoterapia parva"). Primul contact cu medicul este, adesea, decisiv. În acest sens, dialogul medic-bolnav prezintă o valoare terapeutică, medicul trebuind să manifeste disponibilitate față de pacient și aprehensiune, înțelegere pentru suferința lui(nu se va afirma „nu aveți nimic", ci se va explica în termeni corespunzători originea acuzelor subiective). Însăși descoperirea stării conflictuale a cazului (dovadă a înțelegerii medicului) are un efect favorabil deosebit.

G. Pickering (un adevărat spirit hipocratic) subliniază impactul psihologic al medicului, când afirmă „doctorul nu trebuie niciodată să sperie bolnavul". Dimpotrivă, medicul va încerca să dedramatizeze cazul, conform aforismului: „dévaloriser le symptome, révaloriser le malade", o calitate ce ține nu numai de competența, ci și de arta sa clinică (cum se exprima Balint: „medicul-medicament").

Ca *sfaturi generale:* evitarea toxicelor (alcoolul în primul rând, medicamentele în exces, tutunul), cu păstrarea unui ritm de muncă judicios (respectarea somnului de noapte); recomandarea de a practica ataraxia (doctrina lui Zenon, Epicur, Phyrron), adică: liniștea sufletească și raționamentul sănătos. Cure de odihnă climatice pot fi de real folos.

Medicamentele trebuie administrate în măsura în care ele sunt strict necesare, căci „maniera de a da un medicament valorează mai mult decât ceea ce se dă" (Gonin, Aimard, Froment). Apoi, orice medicație — în afara acțiunii specifice farmacologice și efectelor secundare — are și un efect placebo; or, „la urma urmelor, efectul placebo a rezistat probei timpului și continuă a fi inofensiv și ieftin" (Benson și Cullie jr.).

Medicamentele utile în nevroze sunt:

— *hipnotice — sedative* (barbiturice, bromuri, valeriană) sub formă de preparate patentate cum ar fi: Extraveral, Bromoval, Nervocalm, Pasinal, sau a unei formule magistrale (după L. Heilmeyer și Gitter A):

Mixtura nervina

Rp/ Kalii bromati 8 g
Natrii bromati —
Ammon. bromati aa 4 g
Aq. dest. ad 200 ml
D.S. int. 1 linguriță de 3 ori pe zi

Mixtura valerianae bromata

Rp/ Extr. Valerian fluid 5 g
Natrii bromati 16 g
Aq. melissae ad 300 ml
D.S. int. 1 linguriță de 3 ori pe zi

Nitrazepam (Mogadon), 2,5 mg de 2—4 ori pe zi, posedă o bună acțiune hipnotică.

— *tranchilizante* (ataractice), în special din grupa benzodiazepinelor: clordiazepoxid (Napoton, Librium) 10 mg de 2—4/zi; diapezam

Scanned with OKEN Scanner

(Valium) 5 mg de 3 ori pe zi ; medazepam (Rudotel) 15 mg de 2—3 ori/zi sau oxazepam (Adumbran) 10 mg de 3—6 ori/zi.

— *neuroleptice*, din grupa phenotiazinelor : levomepromazin (Minozinan) — doze mici — 2 mg, 3—6 ori/zi sau tioridazin (Melleril) — 5 mg, 4—6/zi.

— *antidepresive* (timoleptice) triciclice : amitriptilin (Teperin, Laroxyl) 25 mg 2—6/zi, imipramin (Tofranil) 25 mg 2—3/zi sau maprofilin (Ludiomil) 75 mg, 2/zi.

Și betablocantele, în doze mici, se bucură de o acțiune tranchilizantă și de inhibare a stress-ului psihic ; de exemplu preparatul Distonocalm (conține pe lângă propranolol 15 mg și alcaloizi totali din beladona și secara cornută, plus amobarbital) 2—4 draj./zi.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

MANIFESTĂRI CORELATIVE ÎNTRE PIELE ȘI ORGANELE INTERNE

Mircea N. Munteanu

Indiferent de suferința pentru care bolnavul consultă medicul internist sau generalist, examinarea sumară, dar atentă a suprafeței cutanate, poate să aducă acestora informații orientative deosebit de importante în stabilirea diagnosticului.

Unele manifestări cutanate și ale fanerelor pot fi induse de suferința unui organ, după cum situația poate fi și inversă. Uneori suferințele pielii și ale organului pot coexista în cadrul aceleiași boli sau pot fi independente, dar evoluția lor concomitentă apare cu o frecvență apreciabilă.

1. Tulburările hepatice în corelație cu manifestări cutanate

La bolnavii hepatici cronici se întâlnesc *telangiectazii* și *angioame* localizate pe decolteu, față, gât și jumătatea superioară a trunchiului, iar localizările pe față, mucoasa nazală și bucală, cu caracter constituțional-familial, constituie boala *Rendu-Osler* însoțind adesea ciroza hepatică. Un semn revelator a unei suferințe hepatice este de multe ori *eritemul palmar* de culoare roșie intensă, după cum și *cloasma* hepatică, caracterizată prin o melanodermie localizată în jurul ochilor și gurii. La persoanele cu litiază biliară survine în majoritatea cazurilor o pancreatită acută, însoțită de *„cianoza în gratii* a lui Turner", care se prezintă sub aspectul unor pete albăstrui sau cianotice dispuse în rețea în regiunea ombilicală.

În 82% din cirozele alcoolice (dar și în diabet, artrita reumatică, și în carcinoame) se întâlnesc *„unghia concavă"* ca și *„unghia albă* a lui Terry", iar „unghia în *sticlă de ceasornic"* este un semn de debut în carcinomul hepatic, dar și în ciroze. În această din urmă afecțiune mai menționăm „semnul lui Chwosteck" care constă în rarefierea părului din axilă și pubian.

2. Tulburările gastro-intestinale în corelație cu manifestări cutanate

Gastropatiile anacide, anaclorhidria din afecțiunile colecistice, din cancerul gastric și anemia Biermer, ca și achilia, sunt implicate în cazuri de *urticarie* cronică, *neurodermite*, rozacee a feței și mult mai rar în unele manifestări eczematoase și polimorfe.

Colita disbacteriană (de fermentație, putrefacție), explică la 1/3 din cazuri manifestările de urticarie cronică, eritem polimorf recidivant, prurit perianal, nevrodermită, eczemă (mai ales seboreică), iar *colita ulceroasă* se poate însoți de piodermită vegetantă și gangrenă cu localizare în axile, regiunile genito-crurale, ceafă, torace, pielea capului, cu aspect de pemfigus vegetant, dar cu evoluție cronică și fără fenomene de acan-

Scanned with OKEN Scanner

toliză. Rezultate bune în cazul acestei complicații se obțin prin tratamentul cu oxichinoleină, mexaform, corticoizi și gamaglobulină.

Polipoza familială a colonului, afecțiune premalignă, cu hemoragii în scaun, se prezintă cu o hiperpigmentare perianală care orientează diagnosticul.

Sindromul Gardner, caracterizat prin polipoza rectocolică, asociată cu leziuni cutanate, osoase și dentare. Se transmite în dominantă autozomală. În 50% din cazuri polipoza suferă o transformare carcinomatoasă. Manifestările cutanate apar de la naștere sau în prima copilărie, sub forma de chisturi sebacee pe față, pielea capului, scrot, trunchi, extremități, iar de abia în jurul vârstei de 20 ani, la 50% din cazuri încep să apară polipi.

Sindromul Peutz-Jeghers (lentiginoza centro-facială cu polipoză digestivă), caracterizat cutanat prin pigmentație sub forma de pete mici, negricioase, izolate sau confluente, persistente, localizate perioral și pe mucoasa bucală, uneori în mod trecător și perinazal și periorbitar. Polipii se dezvoltă cu predilecție (90%) în intestinul subțire, restul în stomac, colon sau rect, însoțiți de tulburări dispeptice și sângerări rectale, rămase multă vreme de cauză necunoscută, diagnosticul fiind orientat de prezența petelor pigmentate. Polipii, mai ales cei mici, pot evolua către o transformare carcinomatoasă.

Boala Crohn (ileita regională) în 50% din cazuri se însoțește de abcese perianale, perirectale și fistule locale care pot orienta diagnosticul.

Sindromul de malabsorbție se însoțește în 90% din cazuri de stomatite și glosite. Limba și mucoasa bucală sunt roșii, cu ulcerații, iar în 50% din cazuri există concomitent și o infecție angulară a gurii (zăbăluță). Independent de acestea pot să apară pigmentații sub formă de cloasmă pe față și gât sau cu aspect addissonian (dar fără pete bucale), ori pelagroid, când manifestările sunt localizate pe suprafețele descoperite. La 1/3 din cazuri pot să apară eczemă, urticarie sau prurigo, datorate modificării permeabilității mucoasei intestinale.

Trebuie să mai menționăm legătura între sindromul de malabsorbție și dermita Dühring-Brocq, care se întâlnește la 1/3 din cazuri. Malabsorbția poate fi uneori și primul simptom al sclerodermiei.

Tulburări de motilitate ale esofagului (diminuarea peristaltismului, dilatație atonă și disfagie) se întâlnesc în sclerodermie. Disfagia constituie un simptom și în sindromul Petterson-Brown-Kelly-Plumer, fiind datorată unui spasm ca o consecință a deficitului de fier. Manifestările apar la femei, având localizare pe mucoasa bucală (zăbăluță, limbă atrofică) și koilonichie, fără anemie și dispar prin administrarea de fier.

3. Afecțiuni pulmonare în corelație cu manifestări cutanate

Aceste corelații se pot prezenta sub formă de manifestări cutanate induse de afecțiuni pulmonare, între care citâm cianoza din insuficiența respiratorie sau degetele hipocratice care în 78% din cazuri sunt datorate hipoxiei, supurației pulmonare, tbc pulmonară cronică, bronșiectazia, empiemul pulmonar. Este cunoscută de asemenea legătura între eritemul nodos și primo-infecția tbc la copii, după cum și între infecția tbc evolutivă sau latentă și tuberculoza atipică cutanată (lichenul scrofulosorum, tuberculidele papulonecrotice, miliare sau rozaceiforme) ori eritemul indurativ Bazin.

Scanned with OKEN Scanner

Infiltratele pulmonare datorate proliferării mastocitelor, pot însoți urticaria pigmentară, după cum pulmonii sunt afectați, uneori cu aspect de tbc, în boala Hodgkin, micosis fungoid, boala Besnier-Boeck-Schaumann și foarte rar chiar în boala Kaposi.

În cadrul bolilor alergice este cunoscută relația dintre astmul bronșic și erupțiile urticariene, eczeme, prurigo Besnier (eczema atopică), multe datorate unor sensibilizări concomitente la pneumo-alergeni : pene, lână, păr de animale, făină, tutun, polen, etc. Trebuie să mai menționăm și infiltratul eozinofilic Löffler declanșat de medicamente, flori sau diferiți microbi sau paraziți intestinali. Are un caracter fugace, dispărând în câteva zile, însoțit de eozinofilie, care poate urca până la 60—70%, întâlnindu-se în cursul eritemului polimorf, urticariei, eritemului nodos, eczemei etc.

Sindromul Stevens-Johnson (ectodermoza pluriorificială) este o reacție la medicamente (antibiotice, sulfamide) sau virotică, manifestată prin bule, papule, macule în cocardă, atingerea mucoaselor și alterarea stării generale, însoțite de o simplă bronșită, dar mai adesea de o formă de pneumonie atipică.

Și în cadrul vascularitelor alergice bolnavii pot prezenta uneori fenomene de bronșită sau chiar hemoragii bronhopneumonice.

4. Afecțiuni cardiovasculare în corelație cu manifestări cutanate

Cianoza rece a feței, buzelor, extremității distale a membrelor însoțită de edem, este constantă în insuficiența cardiacă. Cianoza obrajilor se întâlnește în stenoza aortică, iar în stenoza mitrală un eritem în regiunile malare. O cianoză precoce, cu debut în prima copilărie, progresivă, interesând mucoasele și extremitățile, agravată de frig și efort, însoțită și de poliglobulie și degete hipocratice, caracterizează tetrada lui Fallot (stenoză pulmonară + dextrocardie + defect septal + hipertrofie ventriculară dreapta).

Boala Raynaud, o angiopatie ca și digitus mortus (forma abortivă a bolii Raynaud) și acrodinia (eritem cu tumefacție pe mâini și picioare + tulburări psihice și senzitive), sunt datorate tulburărilor circulatorii cronice.

Boala Raynaud se caracterizează clinic prin crize intermitente la nivelul degetelor, în două faze succesive, sub formă de sincopă, manifestată prin paloarea tegumentelor și asfixie locală cu aspect cianotic, accentuată mai ales la frig, dar și la emoții, traumatisme, efort. Acest sindrom poate anunța instalarea unei sclerodermii, debutul unei sclerodermii sistemice sau a unei trombangeite obliterante.

Ulcerul hipertensiv Martorel, datorat alterării arteriolelor, mai frecvent la femei peste vârsta de 50 ani, cu hipertensiune mai ales diastolică, caracterizat prin ulcerații simetrice pe fața externă a gambelor, foarte dureroase, cu absența de tulburări vasculare venoase (varice) premergătoare.

Insuficiența venoasă cronică după varice ortostatice sau din cursul sindromului posttrombotic, favorizează apariția așa-numitei dermatite de stază, datorită edemului și capilaritei, la care se adaugă uneori un factor infecțios, realizând tablouri clinice variate sub forma de dermite eczematiforme, periflebite, hipodermite uneori cu formă erizipeloidă, ulcer de gambă care după vindecare lasă cicatrici și pigmentații reticulate (dermita purpurică și pigmentară).

Scanned with OKEN Scanner

5. Afecțiuni renale cu manifestări cutanate

În unele boli ereditare sunt interesate concomitent pielea și rinichii. Astfel *neurofibromatoza Recklinghausen* caracterizată prin pete pigmentare, tumori cutanate (neurofibroame) și dermatolizie (relaxare cutanată), se poate însoți de hipernefrom, care rupându-se poate duce la hemoragii, ca și *scleroza tuberoasă Bourneville*, una din cele 3 facomatoze (caracterizate prin pete angiomatoase pe retină) care prezintă adenoame sebacee simetrice situate pe partea centrală a feței, ca mici formațiuni proeminente roș-gălbui precum și prezența de tumori Konnem (formațiuni proeminente periunghiale) în timp ce boala von Hippel-Lindau, pe lângă leziunile retiniene, prezintă pe tegumente angioame, precum și rinichi polichistic, adenocarcinom renal, iar uneori hipertensiune. În cea de a 3-a facomatoză, *boala Sturge-Weber-Krabbe*, se constată o angiomatoză cutanată în teritoriul trigemenului, asociat de obicei cu angiom cerebral, glaucom și tumoră malignă renală.

Unele boli metabolice se pot însoți de tulburări renale. Între acestea menționăm ocronoza care constă în imposibilitatea degradării acidului homogentizinic, produs intermediar al tirozinei. Cutanat se manifestă printr-o pigmentație cu nuanță albăstrie pe față, nas, urechi, regiunile malare, palpebral și pe deget, iar la ceafă, axile, genital, culoarea este cenușiu-murdar, cu sudoare brună ce pătează lenjeria. Urina lăsată la aer devine brună (prezența acidului homogentizinic). Renal se constată litiază (și vezicală și prostatică) cu nefropatie cronică cu insuficiență renală și hipertensiune. Angiokeratomul difuz Fabry, o tezaurismoză congenitală prin depunere de diaminofosfatide, se caracterizează cutanat prin papule mici, roșii-brune, angiomatoase și keratozice situate în regiunea pelvină, organele genitale, fese și uneori edeme la membrele inferioare cu tulburări vasomotorii, acroparestezii și crampe. Cardiac se constată miocardită cu hipertrofie ventriculară și hipertensiune, iar renal proteinurie, uneori cu hematurie, cilindrurie, corpi birefringenți ; cu timpul duce la insuficiență renală gravă, prin depunere secundară de lipide în glomerul, cu „aspect de fagure", în epiteliul capsulei lui Bowmann și chiar în tubi, precum și în pereții vaselor mari.

În cursul unor manifestări purpurice reținem *purpura reumatoidă Henoch-Schönlein* care prezintă peteșii purpurice, dar uneori și mici papule circinate, localizate pe suprafețele de extensie ale membrelor. Apariția de bule sau ulcerații denotă un prognostic grav. Se mai adaugă dureri articulare. tulburări digestive, iar renal glomerulonefrită cu debut în primele săptămâni de boală, manifestată prin albuminurie și hematurie microscopică, cu evoluție mai benignă la tineri. *Purpura trombotică trombocitopenică* este o purpură hemoragică cu trombopenie, febră și artralgie care se însoțește de o insuficiență renală prin leziuni vasculare și glomerulare progresive care duc la anurie, cu evoluție foarte gravă. În *purpura hiperglobulinemică Waldenström* debutul se face prin astenie, iar cutanat prin cicluri de erupții purpurice, favorizate de eforturi fizice și ortostatism, fragilitate capilară cu localizări pe membrele inferioare, însoțită de hiperprotidemie totală, cu hiperglobulinemie permanentă, cu tulburări circulatorii periferice de tip Raynaud, tulburări de vedere, adenopatii difuze, spleno-și hepatomegalie până la 50% din cazuri. Leziunile renale se traduc prin proteinurie. sindrom nefrotic, diabet insipid renal, acidoză, aminoacidurie, ce duc la insuficiență renală.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul *vascularitelor alergice* se pot întâlni atingeri renale în vascularitele nodulare tip Gougerot, cu noduli dermici eritematoși, pete purpurice, leziuni în cocardă, alcătuind un trisindrom, dar pot apărea și sub formă de mono- și bi-sindrom, având numai unul sau două elemente, sau adăugându-se și bule (tetrasindrom) și chiar necroză (pentasindrom). Manifestările renale constau în hematurie, proteinurie, și insuficiență renală. În periarterita nodoasă, manifestările cutanate sunt inconstante (cca 30%), dar când există, două sunt mai frecvente, tipice și mai importante pentru diagnostic : *nodulii localizați* pe fețele de extensie ale membrelor, uneori și pe față, pot fi vizibili, dar mai ales palpabili, de culoare normală sau o tentă eritematoasă când sunt localizați subcutan sau violacei și mai puțin mobili în localizările hipodermice. Evoluează în pusee timp de mai mulți ani. Al doilea element caracteristic este *livedo reticular*, dispus în rețea sau sub forma de arbore (livedo racemosa), în ochiurile cărora sunt presați nodulii. Este localizat pe părțile laterale ale trunchiului, dar cel mai frecvent sub forma de benzi în lungul membrelor. Dintre leziunile viscerale, cel mai frecvent este sindromul renal (peste 70—80% din cazuri) manifestat prin hematurie și proteinurie, ajungând în final la insuficiență renală. Deși cu o prezență mai redusă (50—60%), totuși pe primul loc în evidență sunt simptomele neuro-musculare : polinevrite senzitive și motorii, algii, miastenie, contracturi. În al 3-lea rând ca frecvență vin manifestările digestive, iar ca simptome generale, destul de constante, mai ales în perioada de stare, sunt febra, tahicardia (independentă de febră), astenie, dureri articulare.

O serie de boli sistemice pot afecta și unele organe, mai ales rinichii. Între acestea, pe lângă sarcomatoza Kaposi, se numără urticaria pigmentară, care se prezintă cu pete pigmentare, noduli și plăci infiltrate, pruriginoase, accentuate prin frecare, ce se pot însoți și de atingerea ficatului, splinei și vaselor, mai ales renale. Diagnosticul se poate preciza prin intradermoreacția Munteanu la albastru de toluidină, care efectuată în leziune, virează culoarea în cărămiziu. Apoi mielomul multiplu al lui Kaler, manifestat, după Foyolle, prin „acromelioză", sub formă de sindrom Raynaud, acrocianoză, livedo, purpura, accentuate de umiditate și frig sau prin urticarie, parakeratoză psoriaziformă ori prin tumori și noduli (metastatici), până la 80% însoțite de leziuni renale cu albuminurie până la 4‰, cilindri, leucocite în urină, azotemie și edem, iar în 50% din cazuri, prezența de paraproteine Bence-Jones.

Fanerele pot fi afectate în cursul unor boli renale cronice. Așa este „arcul pigmentar brun", situat la extremitatea liberă a unghiilor la mâini și picioare, la 35% din cazuri sau „lamele unghiale bicolore" (unghie albă la rădăcină și brună-roșie-gălbuie distal) în 11% din nefrite cronice, ori „sindromul onicopatelar a lui Cohen", manifestare genetică cu distrofie unghială, hematurie, azotemie.

6. Manifestări cutanate în bolile autoimune

În cadrul acestora ne vom ocupa de colagenoze și vaskularitele cutanate.

Din grupul colagenozelor, în *lupusul eritematos sistemic* (LES) sunt interesate atât suprafața cutanată, cât și diverse organe. Manifestările

Scanned with OKEN Scanner

cutanate tipice sunt localizate la față, decolteu și pe extremități. La față, aspectul clasic este de eritem simetric, bine delimitat, uneori acoperit de scuame foarte fine și telangiectazii, acoperind obrajii și nasul (în „formă de *fluture*"), extinzându-se câteodată și pe bărbie, frunte, pavilionul urechilor, imitând perfect un eritem solar. La nivelul membrelor superioare, manifestări cu aspect asemănător sunt localizate pe fața dorsală a mâinilor și degetelor, uneori și palmele, dar foarte caracteristic la pulpele degetelor și fața dorsală a antebrațelor, spre coate, unde scuamele devin mai evidente, ca și la genunchi și uneori pe coapse sau excepțional chiar pe trunchi. Erupțiile cutanate uneori se mai pot prezenta cu aspectul de *eritem polimorf* sau urticarian, dar fără prurit, pete purpurice cu evoluție în puseuri, alteori chiar cu elemente papulonodulare sau cu aspect de livedo reticular, roș-violaceu, localizate pe spate și membre. La 9% din cazuri se pot întâlni eriteme, eroziuni și excepțional ulcerații bucale.

Atingerile viscerale sunt multiple : cardiace 55—83%. Ele pot fi precoce, uneori anterior erupțiilor cutanate, alteori concomitente, sub forma *„sindromului Libman-Sachs"*, atingând atât endocardul, cât și miocardul și pericardul. Modificările hematologice constau în leucopenie constantă și eozinofilie. Atingerile renale au o frecvență de 37—74%, sub formă de *„nefropatie lupică"*, destul de precoce, uneori discretă, cu edeme, cu aspect de glomerulonefrită, cu proteinurie, leucocite, cilindri în urină, hematurie, iar mai târziu cu azotemie care agravează prognosticul. Alterările hepatice, de obicei mai discrete pot apărea însă și sub forma de *„hepatită lupoidă"*, însoțind manifestările cutanate, febra și durerile articulare, tradusă prin icter cu hepato-splenomegalie, ciroza, ascita, edeme, cu probele hepatice intens pozitive, transaminazele și fosfatazele alcaline crescute, VSH mare. Manifestările pleuro-pulmonare, prezente în 40% din cazuri, apar sub forma de bronho-și pleuropneumonii episodice și colecții seroase.

In *sclerodermia sistemică progresivă* debutul se face cutanat, prin tulburări vasomotorii de tip Raynaud. Ulterior, cu timpul, pielea cel mai adesea la nivelul degetelor devine dură, uscată, de culoare palid ceroasă, aderând la planurile profunde, neputându-se plisa între degete. Mai târziu se extinde la mâini, antebrațe, fața devine fără mimică („față de statuie"). pliurile se șterg, pielea se subțiază și se atrofiază. Mai puțin evident sunt cuprinse și membrele inferioare și chiar trunchiul. Evoluând in profunzime, interesează mușchii care se sclerozează, se atrofiază, însoțindu-se de retracția tendoanelor. Concomitent apar modificări ale fanerelor, mergând până la căderea unghiilor ca și ulcerații și necroze cutanate.

Cele mai importante modificări organice sunt din partea tractului digestiv. Tipică este atingerea esofagului, tradusă clinic prin disfagie, iar radiologic rigiditate. cu aspect de *„tub de sticlă"*. Concomitent afectează și stomacul, duodenul, intestinul subțire și gros, modificări puse în evidență mai ales prin radiocinematografie și biopsie (atrofia glandelor, musculaturii și mucoasei). Clinic îmbracă adesea aspectul de sindrom de malabsorbție. Pot fi afectate și pancreasul și mai ales ficatul, la care prin puncție biopsică se confirmă o hepatoză sclerodermică, iar pulmonul are aspect de fibroză și imagini pseudochistice, cu aspect de *„fagure de*

Scanned with OKEN Scanner

miere". De asemenea se remarcă tulburări de scleroză a mușchiului cardiac.

În ce privește *dermatomiozita*, sunt două forme clinice : o formă acută „tip Wagner-Unverrcht" și alta cronică" tip Petges-Jacobi".

Forma acută începe brusc, prin dureri mari musculare, mai ales la mușchii centurii scapulare și biceps, extinzându-se destul de repede și la mușchii eminenței tenare. hipotenare și interosoși, ducând în scurtă vreme la impotență funcțională musculară, importantă pierdere în greutate, tahicardie fără atingere cardiacă, febră neregulată, dar destul de ridicată și astenie pronunțată, cu stare generală alterată și inapetență, cu evoluție gravă, adesea mortală în scurtă vreme prin interesarea mușchilor feței, laringelui, faringelui și diafragmului cu tulburări de fonație, dispnee, tulburări respiratorii și cardiace (prin atingerea endo, peri și mai ales a miocardului). Cutanat, precoce se instalează un eritem violaceu, cu edem predominant periorbitar, uneori simulând un lupus eritematos acut, sub forma de fluture sau localizări și pe mâini și degete.

În *forma cronică* se instalează lent, dar precoce, o scleroză musculară difuză, cu deformarea membrelor.

Sindromul Sjögren este caracterizat prin cheratoconjunctivită cu oftalmoxeroză, parotidită cu xerostomie și atrofia glandelor stomacale cu anaclorhidrie, cu manifestări articulare, iar cutanat se poate asocia o xerodermie (uscăciune a pielii), lichenificare cu prurit și pete purpurice, consecutiv unei hipergamaglobulinemii. Se poate asocia cu alte colagenoze cum sunt : artrita reumatoidă, LE, sclerodermia.

Vascularitele autoimune cu atingeri viscerale au fost descrise la manifestările cutanate din cursul bolilor renale, organul cel mai frecvent atins.

7. Manifestări cutanate în bolile metabolice

Amiloidoza se prezintă sub două forme : primitivă (paraamiloidoza) și amiloidoze secundare, evoluând în cadrul unei amiloidoze generalizate.

Deoarece lichenul amiloidic Freudenthal este o formă pur cutanată, în cadrul amiloidozelor primitive ne vom ocupă numai de *amiloidoza sistematizată*" tip Lurbasch-Pick" sau „paraamiloidoza Strauss" care însoțește în 20% din cazuri mielomul multiplu sau „boala Kahler" sub formă de papule circumscrise, plate, semitranslucide, roz-gălbui, de 1—3 mm, nepruriginoase, adesea cu un halou purpuric, de obicei grupate în jurul unui orificiu natural. cel mai adesea pleoapele. Uneori apar vezicule, bule, noduli mari hipodermici, cu hiperpigmentare a pleoapelor, zone de piele roș-gălbuie, vegetații verucoase subunghiale, iar la degete, palme sau regiunea cervico-facială apar mai difuz, realizând „tipul pseudoscleroderm ic Gerstel". Când este interesată pielea capului, se instalează o alopecie cu aspect cicatricial. Nu sunt o raritate leziunile mucoasei gurii însoțite de macroglosie și infiltrații cu hemoragii ale căilor aeriene superioare ca și intestinale, cu tulburări funcționale consecutive. Rezultă necesitatea efectuării punctiei sternale, proteinogramei, radiografii osoase, etc., pentru identificarea mielomului multiplu.

Amiloidozele secundare survin în cursul unor leziuni cutanate trenante, cum sunt supurațiile cronice proliferative tuberculoase, infecții uri-

Scanned with OKEN Scanner

nare cronice, poliartrita reumatoidă, boala Hodgkin etc., manifestate prin infiltrație cu amiloid a ficatului, splinei, rinichiului și capsulelor suprarenale. Manifestările cutanate sunt rare.

În diabet însă, manifestările cutanate pot fi multiple. Diabetul favorizează infecții bacteriene, infecții candidozice cutaneo-mucoase, complicații vasculare. Clinic, microangiopatia diabetică se manifestă prin gangrene bine limitate ale degetelor, supuse infecțiilor, ale călcâilor și plantelor, precum și ale gambelor, lăsând ulcerații. Arterioscleroza vaselor mari la diabetici este precoce. Apariția necrobiozei lipoidice Oppenheim-Urbach la diabetici este favorizată de tulburările circulatorii și de metabolism. Se întâlnește mai frecvent la femei de vârstă adultă, sub formă de plăci ovalare sau rotunde, lucioase, dure, cu contur reliefat, care ulterior se deprimă central, dând impresia de atrofie („dermatita lipoidică atrofică Gottron"). Localizarea este mai ales pe gambe, dar și pe coapse și pe mâini, putând fi asociată cu sindrom Raynaud, acrocianoză etc. La nivelul membrelor pot apare xantoame papuloase eruptive. Pruritul, localizat frecvent genital și perigenital este indus de infecția candidozică, după cum poate exista în cursul diabetului și un prurit generalizat de cauză nedeterminată.

Manifestări cutanate în cursul *lipoidozelor*. Lever clasifica lipoidozele în xantomatoze hiperlipemice sistematizate, o formă esențială și forme secundare, xantoame hipercolesterolemice și normolipemice.

Xantomatozele hiperlipemice, forma esențială sau „boala Bürger-Grütz", familială, cu hiperlipidemie până la 60%, cu serul lactescent, tulbure, cu creșterea colesterolului și fosfaților. Cutanat, se manifestă clinic prin elemente nodulare, cât mazărea, diseminate în regiunile acrale, trunchi și uneori pe față. Bolnavii au colici abdominale și hepatosplenomegalie. Formele secundare se întâlnesc în pancreatita cronică și hemocromatoză. Xantoamele hipercolesterolemice, cu peste 3‰, au de asemenea o formă idiopatică, familială, cu xantoame tuberoase mari pe regiunile acrale (coate, genunchi, mâini, călcâie, degete), cu manifestări vasculare, sindrom anginos, moarte subită. Formele secundare se întâlnesc în cursul cirozei biliare, diabetului etc. Xantoamele normolipemice esențiale se întâlnesc în copilărie (cele sistematizate), iar cele locale apar sub aspect de xantelasmă, produsă prin tulburările locale ale metabolismului grăsimilor, manifestându-se prin formațiuni plate, proeminente, gălbui, de mărimi diferite, localizate la pleoape, cu predilecție la femei, în timp ce xantomul juvenil, afecțiune benignă, dispare cu timpul spontan.

Tulburarea metabolismului porfirinelor: *porfiriile hepatice* și *porfiriile eritropoietice*. Cea mai frecventă dintre porfiriile hepatice este *porfiria cutanată tardivă* a adultului. Leziunile apar cu aspect polimorf sub formă de bule, eroziuni, evoluând în puseuri, cu cicatrici, pete pigmentare și chisti cornoși (milium), cu fragilitate cutanată la cel mai mic traumatism, manifestându-se în sezonul cald pe părțile descoperite (față, degete, fața dorsală a mâinilor), mai ales la bărbații consumatori de alcool, dar și la persoanele cu atingeri hepatice anterioare, cu hipertricoză temporomalară, hiperpigmentări și depigmentări (aspect poikilodermic), modificări sclerodermiforme, o culoare ceroasă a feței, cu aspect de „cutis citreina", „cutis romboidales", ca și de „elastoză chistică Favre-Racouchaud", însoțite de hepatomagalie și în 50% din cazuri de tulburarea funcțiilor hepatice. Urinile sunt colorate: amestec de uroporfirină I și III (coproporf-

Scanned with OKEN Scanner

firina este normală), fierul seric este crescut. Puncția hepatică pune în evidență deficiența uroporfirinogen-decarboxilazei, prezentă și la nivelul eritrocitelor. Cât privește porfiria intermitentă, de obicei nu prezintă manifestări cutanate, iar porfiriile eritropoetice reprezintă defecte ereditare și apar în primele luni ale vieții.

Manifestări cutanate corelate cu tulburări ale *metabolismului calciului.*

Depunerea calciului sub formă de carbonat și fosfat în organe și piele constituie calcinoza, care poate fi metastatică și metabolică. *Calcinoza metastatică* este consecința unei hipervitaminoze D sau a hipertiroidiei, osteomielitei cronice, tumori osoase metastatice. La piele se depune în derm și în țesutul celular subcutanat, sub formă de leziuni nodulare dure, simetrice. *Calcinoza metabolică* este favorizată de boala Raynaud, acrocianoză, leziuni tuberculoase. Apare sub forma de noduli foarte mici, ca o gămălie de ac, pe suprafața de extensie a membrelor, dar și în sclerodermia progresivă sub formă de „sindrom Thibierge-Weissenbach" și în pseudoxantomul elastic.

8. Limfoamele și manifestările lor cutanate

Pe baza unor precizări de ordin structural, imunologic, enzimatic și histologic, afecțiunile cunoscute altădată sub denumirea de leucemii, reticuloze, limfosarcoame, boala Hodgkin etc., sunt descrise în prezent sub numele de limfoame. Acestea pot fi cuprinse în două categorii : limfoame primitive, produse prin proliferarea imunocitelor din piele care reprezintă 32,5% din cazuri și limfoame cutanate secundare unor limfoame sistemice, care constituie 67,5% din numărul limfoamelor. Goos și Christophers le clasifică în 3 categorii : limfoame cutanate cu celule B, cu celule T și limfoame histiocitare.

Limfoamele cu celule B, care reprezintă 32,1% din limfoamele cutanate, cuprind leucemia cronică limfocitară în proporție de 48,9%, limfomul cu celule germinale centrale 23,5%, imunocitomul 17%. Plasmocitomul ca și limfomul imunoblastic și cel limfoblastic (acestea din urmă cu celule B) sunt în număr redus. Clinic apar sub formă de noduli, tumori, plăci infiltrative netede, lucioase, nepruriginoase, cu evoluție rapidă. Limfoamele cutanate cu celule T reprezintă 42,6% din limfoamele cutanate. Cele mai frecvente sunt micozisul fungoid și sindromul Sezary (26,5% din limfoamele cutanate și 57% din limfoamele cu celule T). Restul sunt întâlnite rar. Clinic, manifestările sunt cu evoluție lentă (durează ani). Apar sub formă de plăci și placarde cu aspect eritrodermic-scuamos, de tip infiltrativ sau eczematiform, însoțite de prurit și adenopatii. Histologic se constată un infiltrat polimorf, epidermotrop, cu zone subepidermică bogat infiltrată, interesând în mod deosebit dermul papilar. Limfomul cutanat de origine histiocitară, cuprinde boala Hodgkin (7,3% din limfoamele cutanate), apoi histiocitoza regională, leucemia histiocitară, limfomul histiocitar difuz. La boala Hodgkin în 75% din cazuri debutul se face prin adenopatii în jumătatea superioară a corpului, în 60—70% începând cu ganglionii cervicali, avansând odată cu boala în număr și dimensiuni. La 10% din cazuri adenopatia este profundă, însoțită de hepatomegalie, leziuni pulmonare, medulare, nervoase, osoase și feno-

Scanned with OKEN Scanner

mene generale : febră, transpirație, scădere în greutate. Manifestările cutanate sunt prezente în 30—50% din cazuri și constau din simptome specifice și nespecifice. Simptomele specifice sunt plăci infiltrative cutanate, tumori cutanate noduli, inflitrații-ulcerații, erupții papuloase difuze („limfogranulomatoza papuloasă difuză Nödl"). Apoi prurigo, pigmentații difuze (melanodermie Hodgkiniană). Ca simptome nespecifice, la 40% din adulți apare uneori debutul cu prurit general, intens, persistent și capricios ca și leziuni de prurigo, ihtioză, xerodermie, alopecie, foarte rar dermită exfoliativă, zona cu aspect necrotic-ulcerativ, uneori generalizată și de apariție tardivă (instalarea sindromului de imunodeficiență), iar în stadiile terminale, purpura. Uneori, pot exista erupții polimorfe, urticariene, papuloase, eritematoase, veziculoase. Histologic se descriu infiltrații profunde polimorfe cu celule Sternberg-Reed sau de dimensiuni mai mici (celule Hodgkin). Limfomul histiocitar difuz sau reticuloza histiocitară este cu posibilități de transformare în leucemie. Leucemia cutanată reprezintă localizarea cutanată a unui proces limfocitar malign. Se întâlnește la 10—20% din leucemici și sunt denumite sub termenul de leucemide. Leziunile cutanate sunt specifice și nespecifice. Leziunile specifice au substrat histologic limfoproliferativ sub formă de plăci infiltrative eritemato-scuamoase, de forme diferite, cu contururi arciforme și infiltrație dermato-hipodermică. Extinderea este rapidă, cu asociere de leziuni purpurice persistente, rezistente la tratament, fapt care pledează pentru originea proliferativă. Localizarea este pe față, care capătă aspect „leonin" sau tumori care dau înfățișarea de „masca lui Polichinelle" ; leziuni papuloase, care constituie 21% din manifestările cutanate, de culoare roș-brună, ușor infiltrate, uneori plate, lenticulare, nodulare, instalate în câteva săptămâni, localizate sau diseminate, persistente timp îndelungat ; leziuni nodulare, inițial papulo-infiltrative „cocalicele inclavate în piele", care cresc în dimensiuni, devenind noduli cu suprafața netedă, roș-galben-violacee sau brune, grupate în placarde cu contur arciform, mai rar izolate ; tumorile apar pe leziuni preexistente sau în pielea sănătoasă, uneori ulcerează ; ulcerațiile apar deseori pe leziuni veziculo-buloase, traumatisme, herpes, zona, cu tendință la extindere și gangrenă ; eritrodermia exfoliativă apare la 25% din cazuri. Se dezvoltă pe plăci eritematoase, iar ulterior se asociază cu kerato-dermie palmo-plantară, alopecie difuză și distrofii unghiale ; purpura (la 4% din cazuri), prin trombopenie, fragilitate vasculară și infiltrate leucemice perivasculare ; leziuni ale mucoaselor sub formă de stomatite, gingivite, vulvite etc., unele cu aspect necrotico-gangrenos. Leziunile nespecifice (paraleucemice) sunt cu aspect de prurigo diseminat (prurigo limphatica Wagner) ; leziuni urticariene (3% din cazuri) sub formă de erize acute sau erupție cronică ; placarde veziculo-zemuinde, bule izolate în formele acute sau în cele cronice în faza de acutizare ; leziuni de tip eritem polimorf (sunt rare) ; apariția de epidermo-viroze (zona) sau infecții levurice, bacteriene (statilococice).

Tipurile de leziuni cutanate în raport cu forma clinică de leucemie : în leucemia acută — purpură, leziuni mucoase, buloase ; în leucemia mieloidă cronică — leziuni nodulare, infiltrative, tumorale de culoare arămie, localizate centripet, cu adenopatii periferice ; în leucemiile limfoide — plăci infiltrative (celulite leucozice), erupții papulo-modulare, de culoare roșie-violacee, eritrodermii exfoliative, tumori

Scanned with OKEN Scanner

cutanate, ulcerații cu extindere lentă etc. ; în leucemiile monocitare — erupții papuloase, papulo-infiltrative, papulo-nodulare, tumori sau ulcerații, stomatite ulcero-necrotice, gingivite hipertrofice.

9. Tumorile viscerale și raporturile lor cu pielea

Raporturile tumorilor viscerale cu pielea pot îmbrăca două aspecte : a) metastazarea unui carcinom visceral la piele și b) inducerea de către tumora profundă a unor manifestări cutanate necanceroase.

a) *Metastazele cutanate* ale cancerelor profunde viscerale, așa-numitele epitelioame secundare ale pielii, au o frecvență redusă, între 0,7—3,6 %. Cel mai adesea acestea provin, în ordinea descrescândă, de la carcinoamele mamare, pumonare, gastrice și renale. Propagarea metastazelor se face fie loco-regional, atunci când tegumentul este în conexiune anatomică cu tumora, de ex. în cancerul de sân (care reprezintă 70 % din metastazele cancerelor profunde), manifestându-se sub formă de „capitonaj", tradus prin îngroșarea epidermului deasupra tumorii, care devine mai evidentă atunci când se încearcă a se plisa, fie cu aspectul de „piele de portocală", aspect datorat retracției orificiilor glandulare, în urma edemului dermului subiacent determinat de staza limfatică. În afară de acestea, cancerul de sân metastazat poate îmbrăca și alte aspecte : nodular, cu noduli multipli, duri roșii-violacei ; un tip scleros sau schiros este „carcinomul în chiurasă a lui Velpeau" și forma „erizipeloidă" (limfangita carcinomatoasă), un placard eritemato-edematos asemănător erizipelului (descris și de noi împreună cu E. Günther) sau varietatea „pseudotelangiectazică", sub forma de placarde roșii viu, cu dilatații vasculare cu aspect de vezicule. Uneori se poate propaga și la distanță. În cancerul pulmonar, frecvența metastazării cutanate variază între 0,7—16,3 %. Propagarea se face prin continuitate, invadând succesiv pleura, mediastinul, peretele toracic și pielea, dar destul de precoce ia calea limfatică (de la o metastază ganglionară) sau peribronșică, iar pe cale sangvină se produce propagare la distanță, (un astfel de caz am menționat și noi în Clinica din Iași), destul de frecvent, interesând și pielea capului. Metastazarea la piele a cancerului de stomac se face în proporție de 1,7—5 % pe cale limfatică supradiafragmatică (ganglionul lui Troisier), cu edem al brațului interesând dermul sau hipodermul. Frecvent propagarea se face pe vena ombilicală, în regiunea respectivă, cu aspectul de zone dure, centrate de ombilic sau sub forma de tumori ulcerate. Apariția precoce a acestor metastaze, permite diagnosticul cancerului gastric ignorat. Cancerul de rinichi se propagă la piele în 4,3—6,7 % din cazuri, ca localizare de elecție fiind pielea capului și fața, sub formă de noduli. Metastazele de la cancerul de colon, intestin, esofag, ficat și mai ales pancreas sunt rare.

b) *Inducerea de către tumora profundă a unor manifestări cutanate* necanceroase, așa-zisele „paraneoplazice". Acestea sunt dermatoze care debutează concomitent sau preced apariția unui cancer profund, în paralel se agravează odată cu acesta și dispare concomitent cu tratamentul eficient al tumorii, devenind astfel un sindrom semnal („indicator cutanat oncogen a lui Bologa"). Criteriile după care o

Scanned with OKEN Scanner

afecțiune cutanată se consideră paraneoplazică sunt: frecvența mare a asocierii cu tumora; paralelismul evolutiv — să apară odată cu tumora, să dispară după tratamentul tumorii și să reapară odată cu recidiva sau metastazarea tumorii. Unele sunt paraneoplazii zise obligatorii, care se însoțesc aproape 100 % de o tumoră viscerală. Acestea sunt: acanthosis nigricans caracterizată prin hiperkeratoză, pigmentație, keratoze seboreice pigmentate, izolate și papule verucoase localizate în pliuri și pe mucoase. Este însă și o formă clinică benignă (pseudoacanthosis nigricans), la persoanele obeze și o formă juvenilă, care nu au legătură cu cancerul. Această paraneoplazie este asociată cel mai frecvent cu cancerul gastric (64 %), apoi cu cel pancreatic, hepato-biliar și este de o mare malignitate; sindromul Howel-Evans se manifestă prin dezvoltarea de calozități netede pe palme și tălpi, fără margine inflamatorie, care sunt asociate cu cancerul esofagului; sindromul Bazex (acrokeratoza paraneoplazică sau dermatoza psoriaziformă acromelică), cu sediul pe locul de predilecție a LE, se prezintă cu alterații eritemato-scuamoase keratozice (psoriaziforme), cu atingere constantă a unghiilor (onicholiza paraneoplazică Bazex), precoce prin manifestare, de obicei în asociere cu carcinom al esofagului; sindromul Torre — Bakker-Joe, caracterizat prin tumori ale foliculului pielosebaceu, adenom al glandelor sebacee, carcinom și keratoacantom, apare concomitent cu polipi pe colon, care adesea evoluează malign; hipertricoza lanuginoasă Herzberg câștigată, ca și apariția în câteva luni sau săptămâni, precum și ivirea bruscă a numeroase veruce seboreice la o persoană în vârstă, se însoțește adesea de un carcinom intestinal; verucele seboreice apar brusc în număr mare, la o persoană în vârstă, concomitent cu suspectarea posibilă a unei neoplazii; de asemenea în cazul apariției unei ichtioze la o vârstă înaintată și de o culoare gri-murdară, ca și keratozele tălpilor ce apar în ultimii ani ai vieții, fără să aibă o margine inflamatorie, impune să ne gândim la o posibilă existență a unei tumori profunde. Alte paraneoplazii, aproape obligatoriu sunt cauzate de sindromul imun. Între acestea menționăm: Erythema gyratum repens Gamel, descris sub numele de „piele de zebră", se prezintă sub forma de benzi eritematoase ce au marginile descuamate și un contur ondulat, asemănător cu nervurile lemnului, aspectul modificându-se zilnic. Erupția se asociază cu cancerul genital, de pulmon, de ficat, de stomac etc.; mai există o serie de forme abortive care pot indica un cancer visceral, cum sunt eritemul inelar centrifug, mai ales dacă sunt afectate membrele inferioare, bolile buloase, în special pemfigoidul bulos, dar și vascularitele hemoragice necrozante; în acest grup poate fi considerat și „pruritus sine materia generalizat"; sindromul carcinoid este un carcinom localizat cel mai adesea pe intestinul subțire, asociat cu tulburări cardiace, digestive, astmatiforme și fenomene cutanate congestive la față, decolteu, membrele superioare, evoluând în accese (datorită serotoninei secretată de celulele Rulbehitzky din fundul glandelor Lieberkühn), ulterior apar telangiectazii și scleroză (aspect sclerodermiform), uneori fiind primul și unicul simptom al neoplaziei; în dermatomiozita adultului în 50 % din cazuri se poate pune în evidență o tumoră visceral, mai adesea pulmonară, dar și în alte organe, chiar în faza de debut a bolii (manifestările clinice sunt redate la capitolul bolilor autoimune). În aceste cazuri terapia imunosupresoare este contraindicată,

Scanned with OKEN Scanner

Sclerodermia pregăteşte scleroza poliviscerală căreia îi urmează transformarea malignă (scleroza precanceroasă), mai adesea fiind vorba de un cancer pulmonar sau genital ; cu o frecvenţă variată putem include în paraneoplazii şi zona zoster, boala Dühring-Brocq, diferite prurite şi prurigouri, unele localizate, care indică şi sediul tumorii (de ex., prurit al nasului, pentru tumora cerebrală sau vulvar, pentru tumora uterului, perianal pentru tumora rectală) ; sindromul glucagonom, în realitate nu este un sindrom rar, însă adesea nu este recunoscut. Se prezintă cu aspectul unor plăci psoriaziforme, cu marginile în arabescuri girate, localizate iniţial la pliuri, dar apoi se extind. Se asociază o glosită atrofică, un uşor diabet şi o anemie normocromă. Diagnosticul se confirmă prin punerea în evidenţă a glucagonului plasmatic şi a tumorii cu celule alfa în pancreas.

10. Artrita psoriazică

Artropatia psoriazică, o poliartrită seronegativă (Holzman) este una dintre cele mai importante manifestări ale psoriazisului ca boală de sistem.

Frecvenţa psoriazisului este apreciată variat, cam 2,8 %. Nu este cunoscut la indieni şi eschimoşi. Numai 15—18% din psoriazici fac artropatie psoriazică, deci o prevalenţă de 0,5 %. La bărbaţi predomină mai ales interesarea scheletului trunchiului. Pe lângă înţepenire dimineaţa, cele 5 simptome clasice ale inflamaţiei : rubor, calor, dolor, tumor şi impotenţa funcţională, constituie datele clasice clinice ale artropatiei, dar numai coexistenţa unor semne clinice sau subclinice de manifestări cutanate permite ca artropatia să fie considerată psoriazică. Acestea pot fi localizate discret la pielea capului, sprâncene, regiunea auriculară, ombilicală, anală sau la unghii. Acestea din urmă s-au găsit modificate la 90 % din bolnavii investigaţi pentru artrita psoriazică. La 75 % din cazuri manifestările psoriazice preced artropatia, la 10 % apar simultan, iar la 15 % artropatia poate fi urmată de leziuni psoriazice, după mai multe luni sau ani. De preferinţă sunt atinse articulaţiile mici interfalangiene, cu aspectul de „degete în formă de cârnaţi“ sau articulaţiile interfalangiene distale, fără simetrie.

Pot fi afectate uneori şi articulaţiile mari şi scheletul trunchiului, dar fără un aspect specific. Artropatia psoriazică este capricioasă : acută sau cronică care duce la invaliditate, fără a exista o corelaţie între gradul de extindere cutanată a manifestărilor şi alterările scheletice, deşi artropatiile din psoriazisul pustulos sunt mult mai grave.

Sindromul Reiter poate fi integrat în psoriazisul artropatic şi acesta din urmă prezentând uneori uveite. Legătura între ele o constituie asocierea uveitei cu markerii HLA-B 27 ca în psoriazis. O complicaţie în astfel de forme grave este amiloidoza secundară şi se discută posibilitatea asocierii psoriazisului cu guta, boala Crohn şi colita ulceroasă.

Scintigrafia scheletică, aplicată de Holzman în 1984 în psoriazis a permis identificarea de „forme precoce“ de manifestări scheletice psoriazice, care nu pot fi detectate clinic şi nici radiologic la 30 %

Scanned with OKEN Scanner

din cazuri (e o dezordine funcţională, probabil determinată genetic, cu potenţial de reversibilitate). Coincidenţa implicării în psoriazis a pielii şi scheletului s-a dovedit astfel în proporţie de 90 %. Asimetria prinderii articulaţiilor interfalangiene este încă mai pronunţată în aceste forme precoce.

S-au putut pune în evidenţă manifestări localizate, asimetrice, la distanţă de articulaţii, la început fără vreo corelaţie cu manifestări radiologice în craniu, în oasele lungi mari, în coaste şi chiar o osteopatie difuză.

Examenul de laborator scoate în evidenţă: factor reumatoid negativ, deşi uneori până la 20 % reacţia Waaler-Rose este pozitivă; până la 50 % din bolnavii cu psoriazis artropatic au hiperuricemie; asocierea cu markeri HLA; VSH uşor crescut, ca o consecinţă a proceselor inflamatorii.

Radiologic se caracterizează prin: un aspect relativ specific al interesării articulaţiei ce corespunde aspectului clinic; prezenţa concomitentă a unui proces proliferativ şi distructiv caracteristic, care în unele cazuri se remarcă pe aceeaşi articulaţie; un proces patologic debutează în compacta osului, lângă articulaţie, extracapsular, în partea terminală a falangelor şi secundar se produce o sinovită intracapsulară care nu diferă calitativ de artrita reumatică, iar dacă durează, se vindecă cu defecte, spre deosebire de alte forme precoce care retrocedează complet; sindromul „peretelui anterior al toracelui", enthesiopatic, cu material adăugat al manubriului şi a articulaţiei sternoclaviculare, se observă în aproape toate formele de psoriazis artropatic.

Diagnosticul se pune pe un complex de date: istoricul cazului, incidenţa familială şi manifestări osoase şi articulare; rezultatul investigaţiilor clinice: manifestări clinice şi subclinice de psoriazis şi starea articulaţiilor; parametrii de laborator: serologie pentru reumatism negativă şi markeri HLA; radiomorfologia clinică şi distribuţia scintigrafică scheletică, iar diagnosticul diferenţial se face cu reumatismul, guta şi poliartroza.

11. Pruritul

Pruritul este cel mai frecvent simptom în dermatologie. Este senzaţia particulară de mâncărime care cere să fie satisfăcută prin grataj (scărpinat). Clasificarea se face în raport cu: intensitatea — prurit sever sau moderat (suportabil); cu apariţia: poate fi vorba de un prurit permanent sau unul ocazional, cu apariţia în anumite perioade (nocturn, seral, sezonier etc.); cu localizarea: prurit general sau regional (genital, pielea capului, axilar, perianal etc.); în raport cu etiologia pruritul poate fi de origine dermatologică: prurit parazitar (de origine animală, cum e pruritul din scabie, pediculoza, ftiriaza etc.), pruritul din cursul afecţiunilor alergice cutanate (eczema, urticaria, necrodermita etc.), pruritul care însoţeşte limfoamele cutanate (micozis fungoid, boala Hogdkin etc.), pruritul din afecţiunile cutanate de cauză necunoscută (lichen plan, boala Dühring-Brocq, craurozis etc.) sau în tulburările circulatorii (eczema de stază), ori din cursul unor boli cutanate generale (mastocitoza, urticaria pigmentară etc.) sau prurit de origine in-

Scanned with OKEN Scanner

ternă : pruritul din bolile metabolice şi endocrine (diabet, hipertiroidism, sindrom carcinoid, guta, mixedem, mastocitoza etc) ; pruritul din afecţiunile neoplazice şi proliferative (boala Hodgkin, leucemie, cancere abdominale, mielom multiplu, tumori ale sistemului nervos etc.) ; prurit de origine psihonevrotică (stări emotive, nevroze depresive etc.) ; pruritul din bolile renale, de ex. din insuficienţa renală cronică ; pruritul din afecţiunile hematologice : policitemia vera, anemia feriprivă ; pruritul din bolile hepato-biliare (hepatita icterigenă, colestaza intrahepatică, obstrucţii ale căilor biliare extrahepatice etc.), după cum şi alte cauze interne ale pruritului (pruritul senil, pruritul gravidic, pruritul medicamentos, parazitoze digestive etc.).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

CAPITOLUL 6. BOLI DIGESTIVE

1. Adam E., Berinde L., Caloghera C., Atanasescu I., Barbu N., Crişan G., Banciu T., Nica C., Sgărdea C.: *Ghid terapeutic în bolile digestive*, Edit. Facla, Timişoara, 1978.

2. Bockus H.L.: *Gastroenterology*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1974.

3. Botsford T.W., Wilson R.E.: *The acute abdomen*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.

4. Bruckner I. (red): *Medicina internă*, vol. 2, Edit. Medicală, Bucureşti, 1980.

5. Buligescu L.: *Bolile ficatului, căilor biliare şi pancreasului*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1981.

6. Bouchier şi colab. (red.): *Textbook of gastroenterology*, Bayllere Tindall, London, 1984.

7. Crejs G.J. (red): *Diarrhoea*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.

8. Dumitraşcu D., Badea Gh.: *Radiologia clinică a intestinului subţire*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1978.

9. Dumitraşcu D. (red): *Gastroenterologie preventivă*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1987.

10. Dumitraşcu D., Acalovschi M., Grigorescu M.: *Litiaza biliară*, Edit. Academiei, Bucureşti, 1989.

11. Dumitraşcu D. (red): *Patologia digestivă funcţională*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1991.

12. Dumitraşcu D. (red): *Bolile aparatului digestiv*, vol. I, II, Litografia UMF, Cluj-Napoca, 1981.

13. Fodor O. (red): *Tratat elementar de medicină internă*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, ed. II, 1973.

14. Fodor O., Marin Fl., Dumitraşcu D: *Recuperarea bolnavilor digestivi*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.

15. Frexinos J.: *Hépato-gastro-enterologie clinique*, ed. III, Simep, Paris, 1988.

16. Gavriliu D.: *Patologia esofagului*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1974.

17. Gheorghescu B.: *Diagnosticul cancerului gastric în faza utilă*, Viaţa medicală, 1980, 27, 183.

18. Gheorghescu B., Diaconescu M., Boicescu L., Tacorian S., Viişoreanu: *Gastroenterologie cilinică*, Edit. Militară, Bucureşti, 1982.

19. Grigorescu M., Lencu M.: *Bolile cronice ale pancreasului*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1990.

20. Gustavsson S., Kumar D., Graham D.Y. (red.): *The Stomach*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992.

21. Heaton K., Sarles H.: *The Pancreas*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1981.

22. Hurwitz A.L., Duranceau A., Haddad J.K.: *Disorders of oesophageal motility*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1979.

23. Kelvin F.M., Gardiner R.: *Clinical imaging of the colon and rectum*, Raven Press, New York, 1987.

Scanned with OKEN Scanner

24. Lieber C.S., Williams R. (red.) : *Recent advances in the treatment of liver diseases*, BioResearch SpA, Milano, 1990.

25. Oproiu A., Oproiu Carmen, Apostoleanu Gabriela, Constantinescu Monica, Stănescu D., Cocianu S., Pop A., Petrescu R. : *Examenul endoscopic și diagnosticul precoce al cancerului digestiv cu mare morbiditate (gastric și colonic)*, Med. Int., 1981, 4, 319.

26. Pascu O. : *Îndrumător practic de endoscopie digestivă superioară*. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1982.

27. Păun R. (red) : *Terapeutică medicală*, Edit. Medicală, București, 1982.

28. Păun R. (red) : *Tratat de medicină internă, Bolile aparatului digestiv*, partea I și II, Edit. Medicală, București, 1986.

29. Porro-Bianchi G. (red) : *Topics in digestive disease*, vol I și II, Raven-Press, New York, 1988.

30. Ribet A., Frexinos J. : *Actualités en hepatologie-gastroenterologie*, Masson, Paris, 1979.

31. Sherlock Sheila : *Diseases of the liver and biliary System*, Blackwell London, Ed. II, 1985.

32. Sircus W., Smith A.N. : *Scientific foundations of gastroenterology*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.

33. Sleisenger M.H., Fordtran J.S. : *Gastrointestinal disease : Pathophysiology, diagnostic, management :* 2—end edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1978.

34. Stanciu C. : *Gastroenterologia practică*, vol. I și II, Ed. Junimea, Iași, 1976, 1979.

35. Truelove CS. Heyworth M.F. : *Topics in gastroenterology*, vol. VI, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1978.

36. Tytgat GNJ., Huibregtse K. : *Bile and bile duct abnormalities. Pathophysiology, diagnosis and management, Georg Thieme* Verlag, Stuttgart-New Vork, 1987.

CAPITOLUL 7. BOLI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

1. Băcanu S. Gh. : *Gangrena diabetică*. Edit. Facla, Timișoara 1973.

2. Bigorie B., Gay-Grand B. : *Traitement des hyperlipoproteinemies. Buts, principes et resultats*, Rev. Prat. Paris 1974, 24, 53, 4855.

3. Fredrickson D.S., Lees R.S. : *A system for phenotyping hyperlipoproteinemia*, Circulation, 1965, 31, 321.

4. Joslin S. : *Diabetes Mellitus, ed. XI, Edit. Lea*-Febiger, Philadelphia, 1971.

5. Mincu I. : *Boli de metabolism și de nutriție*, Edit. Didactică și Pedagogică, București 1969.

6. Mincu I., Hîncu N. : *Dislipidemiile*, Edit. Medicală București, 1976.

7. Munro J.F. : *Obesity*, Brit, Med J., 1976, I, 388.

8. Ryckewaert A. : *Physiopathologie de la goutte primitive*, Rev. Medicine (Paris) 1976, 17, 2, 80.

CAPITOLUL 8. BOLI REUMATISMALE

1. Ansell B.M. : *Polymyositis and dermatomyositis* în Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases (sub red. J.T. Scott), Edit. Churchill Livingstone, 1986, pag. 1350.

Scanned with OKEN Scanner

2. Bohan A., Peter J.B.: *Polymyositis and dermatomyositis* în New Engl. J. Med., 1975, pag 344 şi 403.
3. Boloşoiu D. Horaţiu: *Spondilita ankilozantă*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1989.
4. Boloşoiu D.H.: *Vasculite sistemice*, Edit. ETA, Cluj-Napoca, 1992.
5. Ciobanu V., Boloşoiu D.H.: *Poliartrita reumatoidă*, Edit. Academiei R.S. România, Bucureşti, 1983.
6. Ciobanu V., Stroescu I., Urseanu I.; *Semiologie şi diagnostic în reumatologie*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1991.
7. Classen M., Diehl V., Kochsiek K.: *Innere Medizin*, Edit. Urban şi Schwarzenberg, München, 1991, pag. 423.
8. Cociaşu E.: *Tratamentul balneo-climateric în bolile interne*, Edit. Medicală, 1974.
9. Degeratu C.: *Algo-neuro-distrofia*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1983.
10. Dimitriu C. Gh.: *Reumatologie clinică*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.
11. Dumitru D.: *Reeducare funcţională în afecţiunile coloanei vertebrale*, Edit. Sport-Turism, Bucureşti, 1984.
12. Gevlete A.: *Colagenoze majore*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
13. Gherman G.: *Paraneoplaziile*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1986.
14. Gililand B.C.: *Progressive systemic sclerosis in Harrison's Principles of Internal Medicine*, Edit. Mc Graw-Hill, New York, 1991, pag. 1428.
15. Hornstein P.O.: *Manifestations cutanées et bucales au cours de maladies rheumatologiques*, Edition EULAR Bâle, Suisse, 1985.
16. Jayson M.V.: *Sistemic sclerosis in Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases* (sub red. J.T. Scott), Editura Churchill Livingstone, 1986, pag. 1364.
17. Moraru I.: *Imunologie*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1984.
18. Rădulescu A.: Electroterapie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1991.
19. Schröder J.O. şi H.W. Euler: *Systemischer Lupus Erythematodes*, Der Internist, 1983, 34: 351.
20. Suţeanu St., Victoria Ionescu-Blaja, Moangă M.: *Clinica şi tratamentul bolilor reumatismale*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.
21. Suţeanu St., Proca E., Stamatoiu I., Dumitrescu A.: *Diagnosticul şi tratamentul bolilor interne*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.
22. Teleki N., Munteanu L., Stoicescu C., Teodoreanu E., Grigore L.: *Cura balneoclimatică în România*, Edit. Sport-Turism, Bucureşti, 1984.
23. Urseanu I.: *Reumatismul adultului tânăr*, Edit. Militară, Bucureşti, 1978.

CAPITOLUL 9. ELEMENTE DE IMUNOLOGIE CLINICĂ

1. Bellanti J.A.: *Immunology*, W.B., Saunders comp. Philadelphia 1985.
2. Berceanu ST.: *Imunologie, Imunopatologie*, Ed. Acad., 1975.
3. Cruse J.M., Lewis R.E.: *Concepts in Immunopathology Karger*, Basel, 1989.
4. ... *Current Opinion in Immunology* vol. 2, Alden Presa, Oxford, 1990.
5. Fundenberg H.H., col.: *Basic Clinical Immunology*, Lange Med. Publ. 1980. 1980.
6. Holborow E.J., Reevs W.G.: *Immunology in Medicine*, Grune-Statton, London, 1986.
7. ... *Immunology Today* vol. 11, 1990 şi vol. 12, 1991, Elsevier Sci. Publ. New York.
8. Irvine J.: *Medical Immunology*, Teviot Sci. Publ., 1979.

Scanned with OKEN Scanner

9. Lachman P.J., Peters D.K.: *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell Sci. Publ. Oxford, 1987.
10. Moraru I.: *Imunologie*, Ed. Med. Buc., 1984.
11. Părău N.: *Investigația imunologică în clinică*, Teza de doctorat, Edit. did., IMF Cluj, 1970.
12. Roitt I.M.: *Immunology*, Gower Med. Publ. London 1986.
13. Zeana C.: *Immunologie clinică*, Edit. Med. Buc. 1980.

CAPITOLUL 10. BOALA CANCEROASĂ

1. Chiricuță I. s.a.: *Cancerul de col uterin*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1972.
2. Chiricuță I., Munteanu S.: *Cancerul la femeie*, Edit. Medicală, București, 1970.
3. Chiricuță I.: *Cancerul. Mediul ambiant și cancerogeneza*, vol. 5, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1970.
4. Chiricuță I. (sub red.): *Cancerul. Chimioterapie*, Institutul Oncologic Cluj-Napoca și Dir. San. a jud. Arad, nr. 3, 1978.
5. Ordeanu A.: *Cancerul: radiodiagnostic*, vol. 9, 1982, Institutul Oncologic Cluj-Napoca și Dir. San. Jud. Hunedoara.

CAPITOLUL 11. INTOXICAȚIILE ACUTE

1. Cotrau M.: *Toxicologie*, Edit. Junimea, Iași, 1978.
2. Dimitriu C.Gh., Schächter A., Mogos G.: *Intoxicații acute*, Edit. Medicală București, 1970.
3. Friedman P.A.: *Chemical Intoxications, in Harrison's Principles of Internal Medicine*, Edit. McGraw Hill Book, New York, 1980.
4. Mogoș Gh.: *Intoxicații acute*, Edit. Medicală, București, 1981.
5. Popa Gh.: *Vademecum de urgențe medicale*, Edit. Medicală, București, 1981, 243—306.
6. Victor M., Adams R.D.: *Chemical Intoxications, in Harrison's Principles of Internal Medicine*, Edit. McGraw Hill Book, New York, 1980.

CAPITOLUL 12. TULBURĂRI NEVROTICE ÎN CLINICA MEDICALĂ

1. Adams R.D.: *Alterations in nervous functions, in Harrison's Principles of Internal Medicine*, Edit. McGraw Hill Book, New York, 1980, p. 68.
2. Barahona-Fernandes H. de: *Psychiatrie in der Allgemeine Medizin*, Münch. Med. Weschr., 1970, 112 (25), 1181.
3. Besson F.: *Le „medicin-medicament" en médicine générale*, Praxis, 1970, 59 (17), 615.
4. Bergeret J. si col.: *Abregé de psychologie pathologique*, Edit. Masson, Paris, 1974.
5. Brengelmann J.C.: *Grundlagen und Aufgaben der Klinischen Psychologie*, Med. Klinik, 1969, 64 (5), 177.
6. Cottereau M.J.: *Les névroses*, Revue Médicine, 1975, 13, 903 si 14, 974.
7. Clauser G.: *Vegetative Störungen und Klinische Psychoterapie in Lehrbuch der inneren Medizin* (red. L. Heilmeyer), Edit. Springer, Berlin, 1955, p. 1144.

Scanned with OKEN Scanner

8. Cremerius J., Hochapfel G.: *Vegetative Störungen und klinische Psychotherapie: in Innere Medizin* (red. Kühn H.A., Schirmeister J.), Edit. Springer, Berlin, 1982, 1197.

9. Delay J., Pichot P.: *Abregé de psychologie a l'usage de l'étudiant*, Edit. Masson, Paris, 1967.

10. Enescu I., Pollingher B., Negoiţa C.I.: *Nevroza cu predominanţa tulburărilor cardiace*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1956.

11. Haţieganu I.: *Nevroza în medicina internă, în Clinică şi patologie medicală*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1958.

12. Kurtzin I.: *Critica medicinei psihosomatice*, Klin. Meditina, 1959, 10, 126.

13. McHugh P.: *Personality disorders and neurotic symptomes, in Cecil Textbook of medicine*, Edit. Saunders W.B., Philadelphia, 1982, p. 1990.

14. Moor L.: *Elements de psychologie médicale*, Edit. Expansion scientifique française, Paris, 1972.

15. Popescu — Neveanu P.: *Dicţionar de psihologie*, Edit. Albatros, Bucureşti, 1978.

16. Şuţeanu St.: *Nevrozele, în Diagnosticul şi tratamentul bolilor interne*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1982, p. 40.

17. Thiele W.: *Die Lehre von Psycho-vegetativen Syndrom*, Materia Medica Nord-mark, 1971, 23 (1—2): 1.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Capitolul 6

BOLI DIGESTIVE

Introducere *(Dumitru Dumitrașcu)* 7

Bolile esofagului *(Carol Stanciu)* 9

Bolile stomacului 29

Gastritele *(Oliviu Pascu, Dumitru Dumitrașcu)* 29

Ulcerul gastric și duodenal *(Ștefan Popescu)* 36

Stomacul operat *(Dumitru Dumitrașcu, Oliviu Pascu)* 52

Cancerul gastric *(Carol Stanciu)* 58

Hemoragia digestivă superioară *(Oliviu Pascu)* 64

Dispepsiile *(Dumitru Dumitrașcu)* 68

Bolile intestinului 71

Sindromul diareic și malabsorbtiv *(Dumitru Dumitrașcu, Mircea Grigorescu)* 71

Enteropatia cronică nespecifică *(Dumitru Dumitrașcu, Mircea Grigorescu)* 79

Carența dizaharidazică *(Dumitru Dumitrașcu, Mircea Grigorescu)* 87

Enteropatia glutenică *(Mircea Grigorescu)* 89

Ileitele terminale acute *(Dumitru Dumitrașcu, Mircea Grigorescu)* 93

Boala Crohn *(Dumitru Dumitrașcu, Mircea Grigorescu)* 94

Diverticulii intestinali *(Dumitru Dumitrașcu)* 100

Constipația *(Dumitru Dumitrașcu)* 104

Colonul iritabil *(Dumitru Dumitrașcu, Dan Lucian Dumitrașcu)* 108

Rectocolita hemoragică *(Doru Dejica)* 110

Tumorile intestinului *(Dumitru Dumitrașcu, Mircea Grigorescu)* 119

Parazitozele intestinale *(Mircea Grigorescu)* 133

Bolile ficatului 137

Hiperbilirubinemii familiale nehemolitice *(Paula Breaz Szanto)* 137

Hepatita virală acută *(Ștefan Dimitriu)* 142

Hepatite cronice *(Dumitru Dumitrașcu)* 151

Hepatite toxice și medicamentoase *(Paula Breaz Szanto)* 162

Steatoza hepatică *(Carol Stanciu)* 166

Hepatopatia alcoolică *(Iuliu Fodor)* 167

Cirozele hepatice *(Dumitru Dumitrașcu, Dan Lucian Dumitrașcu)* 172

Ciroza biliară primitivă *(Vasile Andreica)* 182

Hemocromatoza *(Anton Drăghici)* 186

Degenerescența hepatolenticulară *(Anton Drăghici)* 188

Tumorile hepatice *(Dumitru Dumitrașcu)* 190

Chistul hidatic al ficatului *(Vasile Andreica)* 195

Bolile căilor biliare 197

Malformațiile biliare *(Dumitru Dumitrașcu, Monica Acalovschi)* 197

Litiaza biliară *(Monica Acalovschi, Dumitru Dumitrașcu)* 199

Suferințele biliarilor operați *(Dumitru Dumitrașcu, Monica Acalovschi)* 207

Procesele inflamatorii ale căilor biliare *(Dumitru Dumitrașcu, Monica Acalovschi)* 208

Scanned with OKEN Scanner

Colecistozele *(Dumitru Dumitrașcu, Monica Acalovschi)* 213
Dischinezia biliară *(Dumitru Dobre)* 214
Tumorile maligne ale căilor biliare *(Dumitru Dumitrașcu, Monica Acalovschi)* 218
Ampulomul vaterian *(Carol Stanciu)* 219
Bolile pancreasului 220
Pancreatitele *(Monica Lencu, Dumitru Dumitrașcu)* 220
Tumorile pancreasului *(Ștefan Popescu)* 238
Bolile peritoneului *(Carol Stanciu)* 243
Peritonitele 243
Tumorile peritoneului 249
Abdomenul acut medical *(Carol Stanciu)* 250

Capitolul 7

BOLI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

Introducere *(Gheorghe S. Băcanu)* 257
Diabetul zaharat *(Gheorghe S. Băcanu)* 258
Hiperlipoproteinemiile *(Viorel Șerban, Dana Dabelea)* 287
Hiperuricemiile *(Gabriela Negrișanu)* 297
Obezitatea *(Viorel Șerban, Romulus Timar)* 302
Denutriția *(Mircea Munteanu)* 313
Porfiriile *(Rodica Pop Bușui)* 317

Capitolul 8

BOLI REUMATISMALE

Introducere *(Constantin I. Negoiță)* 324
Reumatismul articular acut *(Constantin I. Negoiță)* 327
Poliartrita reumatoidă *(Veceslav Carasevici, Corina Nacu)* 334
Artrita psoriazică *(Veceslav Carasevici, Corina Nacu)* 353
Spondilita anchilopoietică *(Veceslav Carasevici, Corina Nacu)* 357
Sindromul Reiter *(Veceslav Carasevici, Corina Nacu)* 370
Reumatismul degenerativ *(Veceslav Carasevici, Corina Nacu)* 376
Coxartroza 381
Gonartroza 385
Spondilozele (Generalități) 390
Spondiloza lombară 395
Reumatismul abarticular *(Veceslav Carasevici, Corina Nacu)* 401
Lombosciatica vertebrală 415
Colagenoze *(C.I. Negoiță, Georgeta Datcu, Mihai Ardeleanu)* 424
Lupus eritematos sistemic 425
Polimiozitis și dermatomiozitis 430
Sclerodermia progresivă 432
Fasciita cu eozinofile 434

Scanned with OKEN Scanner

Vasculite sistemice 435
Poliarterita nodoasă 436
Granulomatoza Wegener 439
Polimialgia arteritică 440

Capitolul 9

ELEMENTE DE IMUNOLOGIE CLINICĂ

Introducere (Nicolae Părău) 441
Stimularea antigenică şi răspunsul imun 442
Autoimunitate — Boli autoimune 451
Mecanisme imunopatologice în bolile autoimune 460
Metode imunologice utilizate în clinică 470
Modificarea terapeutică a răspunsului imun 475

Capitolul 10

BOALA CANCEROASĂ

Privire sintetică (Ion Chiricuţă) 481
Sindroamele paraneoplazice (Mihai Dan Datcu) 490

Capitolul 11

INTOXICAŢII ACUTE EXOGENE

(Georgeta Săndulescu, Horea Ţurcanu) 492

Capitolul 12

TULBURĂRI NEVROTICE ÎN CLINICA MEDICALĂ

(Constantin I. Negoiţă) 513

Capitolul 13

MANIFESTĂRI CORELATIVE ÎNTRE PIELE ŞI ORGANELE INTERNE

(Mircea N. Munteanu) 525

BIBLIOGRAFIE 440

Scanned with OKEN Scanner